CARL VON OSSIETZKY universität OLDENBURG

# Präparative Studien zur regioselektiven inter- und intramolekularen Hydroaminoalkylierung von Alkenen

Von der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften
der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
zur Erlangung des Grades und Titels eines

**Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)**

angenommene Dissertation

von

Frau M.Sc. Jaika Dörfler
geboren am 30. Juni 1985
in Aurich

Gutachter: Prof. Dr. Sven Doye

Zweitgutachter: Prof. Dr. Jürgen Martens

Tag der Disputation: 07.08.2015

## Kurzfassung

### Präparative Studien zur regioselektiven inter- und intramolekularen Hydroaminoalkylierung von Alkenen

Obwohl 2-(Alkyl)aminopyridine nicht erfolgreich als Edukte für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung eingesetzt werden konnten, erwiesen sich diese als eine neue Klasse an Ligandenvorstufen für diese Titan-katalysierte inter- sowie intramolekulare Reaktion. Hieraus konnten ein literaturbekannter und bereits in der Polymerisation von Olefinen erfolgreich eingesetzter Aminopyridinato-Titan-Komplex der ersten und ein noch literaturunbekannter Aminopyridinato-Titan-Komplex der zweiten Generation entwickelt werden, die erstmalig in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrolen das lineare Produkt als Hauptisomer mit teilweise hohen Regioselektivitäten lieferten. Dadurch wurde über diese einstufige Synthese der Zugang zu der pharmakologisch interessanten 3-Phenylpropylaminsubstruktur geebnet. Zudem ermöglichte diese Klasse an Titan-Katalysatoren die Umsetzung von bis dato in der Gruppe 4-katalysierten Hydroaminoalkylierung kaum verwendbaren Edukten wie Dialkylaminen, hier insbesondere 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin sowie Piperidin, und sekundären *N*-arylierten Aminoalkenen in der intramolekularen Variante dieser Reaktion, während Versuche mit primären Aminen, Allenen und Alkinen als Edukte nicht identifizierbare Produkte lieferten. Eine Erweiterung der möglichen, einsetzbaren Substrate konnte durch Verwendung von literaturbekannten Formamidinat-Titan-Komplexen in der intermolekularen Hydroamino-alkylierung von sterisch anspruchsvollen 1,1- sowie 1,2-disubstituierten Alkenen mit teilweise exzellenten Regioselektvitäten (≤ 99:1) erreicht werden. Unter Verwendung des kommerziell erhältlichen, homoleptischen Komplexes Pentakis(dimethylamino)tantal, der eine bislang literaturunbekannte Reaktivität in der Addition von *N*-Methylanilinen an Styrole zeigte, konnte sodann der Zugang zu den verzweigten Produkten der intermolekularen Hydroaminoalkylierung erreicht werden, so dass durch die Wahl des geeigneten Katalysators einstufige Synthesen der 2-Phenylethylamin- oder der 3-Phenylproylamin-Strukturmotive durch eine selektive Reaktion des Amins möglich ist. Schließlich gelang es durch Studien mit vom Arbeitskreis Beckhaus zur Verfügung gestellten Titan-Komplexen den endgültigen

Nachweis der Titanaaziridine als Schlüsselintermediate im Mechanismus der intermolekularen Hydroaminoalkylierung zu erbringen.

## Abstract

### Preparative Studies of the Regioselective Inter- and Intramolecular Hydroaminoalkylation of Alkenes

Although 2-(alkyl)aminopyridines could not successfully be used as substrates for the intermolecular hydroaminoalkylation, they turned out to be a new class of ligand precursors suitable for this titanium-catayzed inter- as well as intramolecular reaction. Thereby resulting a literature-known aminopyridinato titanium complex of the first generation, used up to then for the successful polymerization of olefins, and a literature unknown aminopyridinato-titanium-complex of the second generation were obtained, which both led to the formation of the linear product as major regioisomer with partly high regioselectivities in the intermolecular hydroaminoalkylation of styrenes for the first time. Therefore it was then possible to generate the pharmacologically interesting 3-phenylpropylamine moiety in one step. Furthermore, this class of titanium catalysts enabled the conversion of substrates which, hitherto, showed no or at least only little reactivity in the hydroaminoalkylation catalyzed by group 4 metal catalysts, as for example dialkylamines, especially 1,2,3,4-tetrahydroquinoline as well as piperidine, or secondary, *N*-arylated aminoalkenes in the intramolecular hydroaminoalkylation. However, corresponding experiments run with primary amines, allenes and alkynes only yielded a plethora of unidentified products. By using the literature known formamidinate titanium complexes as catalysts in the intermolecular hydroaminoalkylation the scope of substrates could be expanded by sterically demanding 1,1- as well as 1,2-disubstituted alkenes giving the regioisomers with partly excellent regioselectivities (≤ 99:1). Applying the commercially available, homoleptic complex pentakis(dimethylamino)-tantalum as catalyst, which showed a so far not known reactivity in the addition of *N*-methylanilines to styrenes, the selective access to the branched products of the intermolecular hydroaminoalkylation was developed. Thus, by choosing the proper catalyst, a selective synthesis of either the 2-phenylethylamine or the 3-phenylpropylamine moiety is possible in one step by a selective reaction of the amine. Finally, while studying the reactivity of titanium complexes provided by the working group of Prof. Dr. R. Beckhaus, the proof of titanaaziridines as

key intermediates in the mechanism of the intermolecular hydroaminoalkylation could finally be furnished.

"The very nature of science is discoveries,

and the best of those discoveries are the ones you don't expect."

*Neil deGrasse Tyson*

"Nothing shocks me. I'm a scientist."

*Indiana Jones (Indiana Jones and the Temple of Doom)*

**Teile dieser Arbeit wurden im Vorfeld bereits veröffentlicht:**

J. Dörfler, S. Doye
„Aminopyridinato Titanium Catalysts for the Hydroaminoalkylation of Alkenes and Styrenes“
*Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1851-1854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1806-1809.

J. Dörfler, S. Doye
“A Commercially Available Tantalum Catalyst for the Highly Regioselective Intermolecular Hydroaminoalkylation of Styrenes”
*Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2790-2797.

J. Dörfler, T. Preuß, A. Schischko, M. Schmidtmann, S. Doye
„A 2,6-Bis(phenylamino)pyridinato Titanium Catalyst for the Highly Regioselective Hydroaminoalkylation of Styrenes and 1,3-Butadienes”
*Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8052-8056; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7918-7922.

J. Dörfler, T. Preuß, C. Brahms, D. Scheuer, S. Doye
„Intermolecular hydroaminoalkylation of alkenes and dienes using a titanium mono(formamidinate) catalyst”
*Dalton Trans.* **2015**, *44*, 12149-12168.

M. Manßen, N. Lauterbach, J. Dörfler, M. Schmidtmann, W. Saak, S. Doye, R. Beckhaus
„Efficient Access to Titanaaziridines by C−H Activation of *N*-Methylanilines at Ambient Temperature”

*Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4458-4462; *Angew. Chem*. *Int*. *Ed*. **2015**, *54*, 4383-4387.

J. Dörfler, B. Bytyqi, S. Hüller, N. M. Mann, C. Brahms, M. Schmidtmann, S. Doye

„An Aminopyridinato Titanium Catalyst for the Intramolecular Hydroaminoalkylation of Secondary Aminoalkenes”

*Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2265-2276.

*Meinen Großeltern*

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Sven Doye an der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg in der Zeit von September 2011 bis Juli 2014 angefertigt.

Herrn Prof. Dr. S. Doye danke ich hiermit herzlich für die interessante Themenstellung, die mir gewährte Freiheit und Geduld bei der Durchführung dieser Arbeit, die zahlreichen Diskussionen und Anregungen sowie für all die Unterstützung, die er mir in den letzten sechs Jahren hat zukommen lassen.

Herrn Prof. Dr. J. Martens danke ich hiermit für die Übernahme des Zweitgutachtens und Herrn Prof. Dr. Beckhaus für die fruchtbare und konstruktive Zusammenarbeit.

Für die Durchführung aller analytischen Arbeiten danke ich Herrn Francesco Fabbretti, Frau Andrea Tschirne, Herrn Dieter Neemeyer, Herrn Wolfgang Saak, Herrn Marc Schmidtmann sowie Herrn Rainer Schmidt.

Ganz besonderer Dank gilt allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern (Frau Dr. Insa Prochnow-Sturm, Herrn Dr. Daniel Jaspers sowie Herrn Dr. Raphael Kubiak) des Arbeitskreises Doye. Insbesondere danke ich meinen „Jungs“, Herrn Dipl.-Chem. Christian Brahms, Herrn Dipl.-Chem. Jan Henning Roß, Herrn M.Sc. Till Preuß sowie Herrn M.Sc. Lars Lühning für die (un)wissenschaftlichen Diskussionen und für die gemeinsame Zeit, auch nach Feierabend. Dank euch bleibt es eine unvergesslich schöne Zeit. Mein weiterer Dank gilt insbesondere Frau Jessica Reimer, ohne deren labortechnische Fachkompetenz und säulenchromatographische Hilfe große Teile dieser Arbeit nicht hätten realisiert werden können. Zu erwähnen sind an dieser Stelle zudem alle aktuellen und ehemaligen Auszubildenden, insbesondere Michael Lang und Leoni Fritsche, sowie Bachelor- und Masterstudenten und Forschungspraktikanten (M.Sc. Alexandra Schischko, M.Sc. Jens Bielefeld, B.Sc. Jens Fleckenstein, B.Sc. Stefan Rohjans, B.Sc.

Tobias Urbaniak, B.Sc. Anastasia Merk, B.Sc. Samir Ay, B.Sc. Besnik Bytyqi, B.Sc. Sascha Hüller, B.Sc. Dennis Scheuer und B.Sc. Nicola M. Mann), die immer wieder neuen Schwung und neue Ideen in den Laboralltag brachten.

Herrn Dr. Nicolai Lauterbach, M.Sc. Manfred Manßen und dem Arbeitskreis Beckhaus danke ich zudem für die unkomplizierte und entspannte Zusammenarbeit und jegliche Hilfestellung bei aufkommenden Fragen.

Allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitskreise Martens, Christoffers, Beckhaus, Müller und Wittstock danke ich zudem für die vielen schönen Stunden, die ich mit Euch verbringen durfte. Dasselbe gilt für alle wunderbaren Menschen, sei es Studenten, Prakitkanten etc., denen ich begegnen durfte und von denen ich nicht nur viel gelernt habe, sondern von denen ich einige mittlerweile zu meinen Freunden zählen darf.

"Friendship is unnecessary, like philosophy, like art….
It has no survival value, rather it is one of those things that give value to survival."

(C. S. Lewis)

Schlussendlich danke ich insbesondere Lisa, Simon und Lukas für alle stunden- und nächtelangen, spannenden, ganz oft auch sehr wissenschaftlichen Diskussionen – nicht nur am Whiteboard, die diese Arbeit maßgeblich mit beeinflusst haben. Ein weiterer, ganz besonderer Dank gilt meiner Berliner und Oldenburger „Familie": Lisa, Lukas, Carmen, Chris, Maike, Marius, Anika und Patrick – danke, dass ihr in den guten, wie aber auch in den schlechten Zeiten immer da gewesen seid und mich voll und ganz unterstützt habt, ohne Euch hätte ich es nie soweit geschafft.

**Inhaltsverzeichnis**


| | | |
|---|---|---|
| **1** | **Einleitung** | 1 |
| 1.1 | Einführung in die Hydroaminoalkylierung | 1 |
| 1.2 | Ti-katalysierte inter-/intramolekulare Hydroaminoalkylierung | 13 |
| **2** | **Zielsetzung** | 24 |
| **3** | **Vorversuche** | 26 |
| **4** | **Synthese der Ausgangsmaterialien** | 53 |
| 4.1 | Synthese der Ligandenvorstufen | 53 |
| | 4.1.1 Aminopyridine | 53 |
| | 4.1.2 Formamidine | 100 |
| 4.2 | Synthese der sekundären Amine | 110 |
| 4.3 | Synthese der Allene | 115 |
| 4.4 | Synthese der Aminoalkene | 120 |
| | 4.4.1 Primäre Aminoalkene | 120 |
| | 4.4.2 Sekundäre Aminoalkene | 128 |
| **5** | **Hydroaminoalkylierung** | 134 |
| 5.1 | Screening der Ligandenvorstufen | 134 |
| | 5.1.1 Aminopyridinato-Liganden in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol mit *N*-Methylanilin | 134 |
| | 5.1.2 Aminopyridinato-Liganden in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol mit *N*-Benzylmethylamin | 153 |
| | 5.1.3 Formamidin-Ligandenvorstufen in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol mit *N*-Methylanilin und *N*-Benzylmethylamin | 172 |
| 5.2 | Synthese der Titan-Komplexe | 180 |
| | 5.2.1 2-(Methylamino)pyridin als Ligandenvorstufe | 180 |
| | 5.2.2 Triazabicyclodecen als Ligandenvorstufe | 193 |
| | 5.2.3 2,6-Bis(phenylamino)pyridin als Ligandenvorstufe | 197 |
| | 5.2.4 Bis(2,6-Diisopropylphenyl)formamidin als Ligandenvorstufe | 203 |

5.3 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen mit sekundären Aminen in Gegenwart des Katalysators der 1. Generation 206
5.4 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen mit sekundären Aminen in Gegenwart des Katalysators der 2. Generation 220
5.5 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen mit sekundären Aminen in Gegenwart eines Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes 250
5.5.1 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von endständigen Alkenen 250
5.5.2 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von internen Alkenen 257
5.6 Intermolekulare Reaktionen von primären Aminen und von Alkoholen 289
5.7 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Allenen 301
5.8 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von endständigen Alkinen 307
5.9 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung mit (Methylamino)-pyridinen 315
5.10 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung in Gegenwart anderer Ti-Präkatalysatoren und Gruppe 5-Metallen 318
5.11 Intramolekulare Hydroaminoalkylierung von Aminoalkenen 342
5.11.1 Primäre Aminoalkene als Edukte 342
5.11.2 Sekundäre Aminoalkene als Edukte 346

**6 Titanaaziridine und deren Reaktion mit sekundären Aminen** 362

**7 Zusammenfassung und Ausblick** 370

**8 Experimental Section** 374
8.1 General Remarks 374
8.2 Synthesis of Aminopyridines 377

8.2.1 General Procedures 377
8.2.2 Synthesis of Primary Aminopyridines 379
8.2.3 Synthesis of Boc-protected Aminopyridines 382
8.2.4 Synthesis of Alkylated Carbamates 396
8.2.5 Synthesis of Aminopyridines 412
8.3 Synthesis of Formamidines 445
8.3.1 General Procedure 445
8.3.2 Synthesis of Starting Material 446
8.3.3 Synthesis of Formamidines 447
8.4 Synthesis of Secondary Amines 456
8.4.1 Synthesis of Boc-Protected Amines 456
8.4.2 Synthesis of Alkylated Carbamates 459
8.4.3 Synthesis of Secondary Amines 461
8.5 Synthesis of Allenes 463
8.5.1 General Procedures 463
8.5.2 Synthesis of Allenes 465
8.5.3 Synthesis of Tosyl-protected Alcohols and Bromoalkyne 468
8.5.4 Synthesis of Nitrilalkynes 471
8.6 Synthesis of Aminoalkenes 473
8.6.1 General Procedures 473
8.6.2 Synthesis of Bromoalkenes 475
8.6.3 Synthesis of Nitriles 477
8.6.4 Synthesis of Primary Aminoalkenes 481
8.6.5 Synthesis of Secondary Aminoalkenes 486
8.7 Synthesis of Titanium Complexes 500
8.7.1 General Procedure 500
8.7.2 Synthesis of Titanium Complexes 501
8.7.3 In situ NMR 504
8.8 Hydroaminoalkylation 505
8.8.1 General Procedures 505
8.8.2 Intermolecular Hydroaminoalkylation of Styrene with Secondary Amines 507

8.8.3 Intermolecular Hydroaminoalkylation of Styrenes and Alkenes with Dialkylamines 532
8.8.4 Intermolecular Hydroaminoalkylation of Styrenes with *N*-Methylaniline 545
8.8.5 Intermolecular Hydroaminoalkylation of Alkenes with *N*-Methylaniline 560
8.8.6 Intermolecular Hydroaminoalkylation of Internal Alkenes with Secondary Amines 572
8.8.7 Intramolecular Hydroaminoalkylation of Primary Aminoalkenes 604
8.8.8 Intramolecular Hydroaminoalkylation of Secondary Aminoalkenes 605
8.9 Aziridine 617

**9 Literatur** 619

**Abkürzungsverzeichnis**

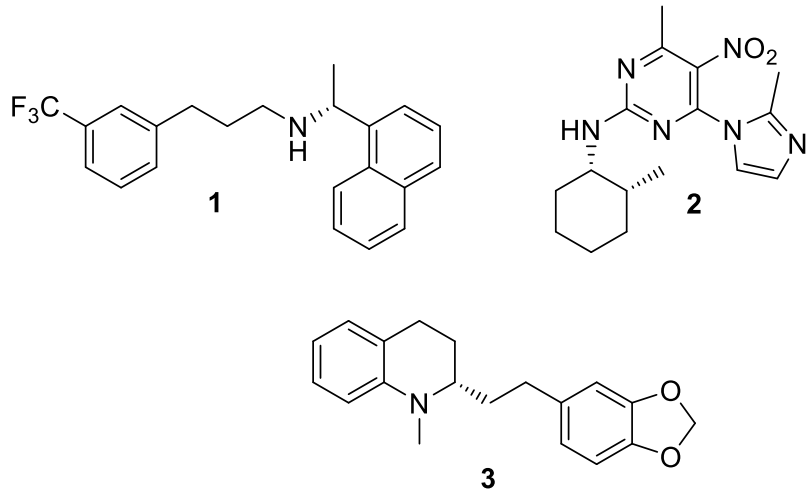
| | |
|---|---|
| AcCl | Acetylchlorid |
| BINAP | 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl |
| Bn | Benzyl- |
| $Boc_2O$ | Di-*tert*-Butyldicarbonat |
| COD | 1,5-Cyclooctadien |
| Cp | Cyclopentadienyl |
| dba | Dibenzylidenaceton |
| DBH | 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin |
| 4-DMAP | 4-(Dimethylamino)pyridin |
| DME | 1,2-Dimethoxyethan |
| DMEDA | *N*,*N*′-Dimethylethylendiamin |
| DMF | Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| dppf | 1,1′-Bis(diphenylphosphino)ferrocen |
| dppp | 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan |
| EtOAc | Essigsäureethylester |
| GC | Gaschromatographie |
| h | Stunde |
| HTIB | Hydroxy(tosyloxy)iodobenzol/Koser’s Reagenz |
| Ind | $\eta^5$-Indenyl |
| IPr·HCl | 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium-chlorid |
| JohnPhos | (2-Biphenyl)di-*tert*-butylphosphin |
| LDA | Lithiumdiisopropylamid |
| LöMi | Lösungsmittel |

| | |
|---|---|
| 2-MeAP-H | 2-(Methylamino)pyridin |
| MTBE | Methyl-*tert*-butylether |
| NaHMDS | Natrium-bis(trimethylsilyl)amid |
| NaO*t*Bu | Natrium-*tert*-butoxid |
| OAc | Acetat |
| PE | Petrolether (40-60 °C) |
| Ph | Phenyl |
| PyBroP | Bromtripyrrolidinphosphonium-hexafluorophosphat |
| *T* | Temperatur |
| *t* | Zeit |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| TfO | Triflat- |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMEDA | *N*,*N*,*N*',*N*'-Tetramethylethylendiamin |
| TMS | Tetramethylsilan |
| TMSCl | Chlortrimethylsilan |
| (*S*)-tolBINAP | ((*S*)-(−)-2,2′-*p*-Tolyl-phosphino)-1,1′-binaphthyl |
| Ts | Tosyl |
| TsCl | *p*-Toluolsulfonsäurechlorid |

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in die Hydroaminoalkylierung

Im Bereich der agrochemischen, feinchemischen sowie pharmazeutischen Industrie wird der Synthese von Aminen eine wichtige Rolle zugeschrieben, da diese Stoffklasse oftmals ausgesprochen interessante biologische Aktivitäten aufweist, wie die Beispiele in Schema 1 zeigen.[1]

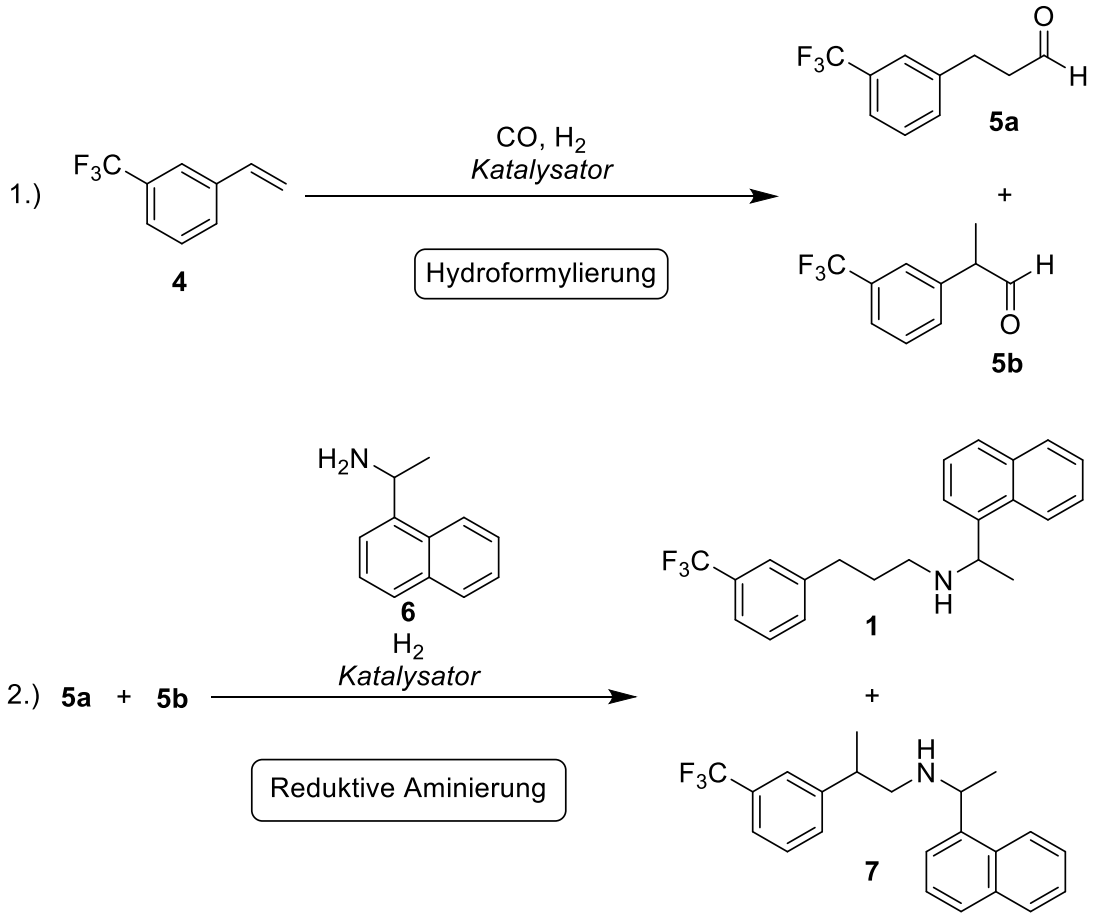



**Schema 1**: Calcimimetikum Cinacalcet (**1**), Cytomegalievirus Inhibitor **2** sowie (−)-Galipinin (**3**) als Beispiele für biologisch aktive sekundäre und tertiäre Amine.

Die Beispiele in Schema 1 zeigen die Relevanz von Amin-Substrukturen als Pharmakophore in biologisch aktiven Verbindungen:[1] So wird Cinacalcet (**1**) als Therapeutikum bei der Behandlung von primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus eingesetzt,[2] während **2** inhibitorische Wirkung auf das Humane Cytomegalievirus aufweist, welches zur Familie der Herpesviridae zu zählen ist.[3] Aber auch das Tetrahydrochinolin-Alkaloid (−)-Galipinin (**3**), gewonnen aus der Rinde des in Südamerika beheimateten *Galipea officinalis* Baumes, findet nicht nur in der homöopathischen Behandlung von Muskelkrämpfen und schmerzhaften Knochenerkrankungen Anwendung, sondern es zeigte zudem Aktivität in der Behandlung von Malaria.[4]

Traditionelle Synthesewege zu sekundären Aminen erfordern zumeist harsche Reaktionsbedingungen, wobei die Ausbeute darüber hinaus häufig gering

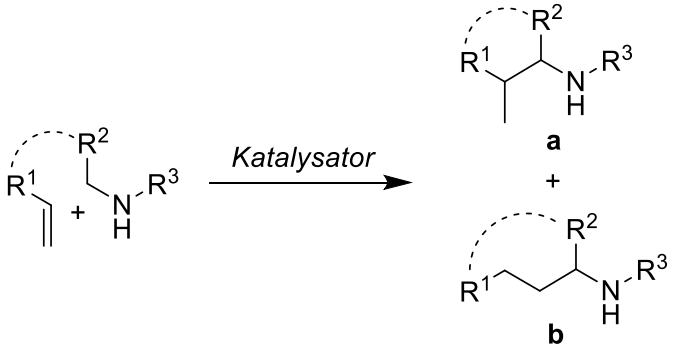
ausfällt und/oder die Chemoselektivität eingeschränkt ist.[5] Als Beispiel für die industrielle Verfahrensweise zur Darstellung von Aminen sei hier die praktizierte Reaktionssequenz aus Hydroformylierung und anschließender reduktiver Aminierung am Beispiel der Synthese des Cinacalcets (**1**) gezeigt (Schema 2).




**Schema 2**: Industriell genutzte Reaktionssequenz aus Hydroformylierung und reduktiver Aminierung zur Synthese von sekundären Aminen.

Diese zweistufige Reaktionssequenz nutzt eine einleitende Hydroformylierung von leicht zugänglichen Alkenen mit toxischem Kohlenmonoxid und eine sich anschließende reduktive Aminierung unter Nutzung von Hochdruck-Technologien. Ein direkter, einstufiger Zugang zu sekundären Aminen ausgehend von den entsprechenden Alkenen wäre ein nicht nur wirtschaftlich interessanter, alternativer Weg, sondern komplexere und mehrstufige Synthesewege z. B. zu den Aminen **2** und **3** könnten hierdurch verkürzt werden. Ein Beispiel für eine direkte Funktionalisierung von Aminen stellt die katalytische C-H-Aktivierung an $sp^3$-Zentren in α-Position zum Stickstoffatom dar, über die sich direkt und ohne auf zuvor funktionalisierte Verbindungen

zurückzugreifen, C-C-Bindungen knüpfen lassen.[6] Dies lässt nicht nur Zeit und Kosten für die Synthese einsparen, sondern auch die Menge an anfallendem Abfall und der Energieaufwand sollten deutlich reduziert werden können. Besonders die sogenannte katalytische Hydroaminoalkylierung von Alkenen, bei der eine α-C($sp^3$)-H-Bindung benachbart zu einem Stickstoffatom eines primären oder sekundären Amins inter- oder intramolekular direkt an eine C-C-Doppelbindung addiert wird, erwies sich in der Vergangenheit bereits als ein zu 100 % atomökonomisch verlaufender Prozess zur Synthese von Aminen, der keinen weiteren Einsatz von anderen Additiven, Oxidationsmitteln oder Photoinitiatoren erfordert (Schema 3).[7]



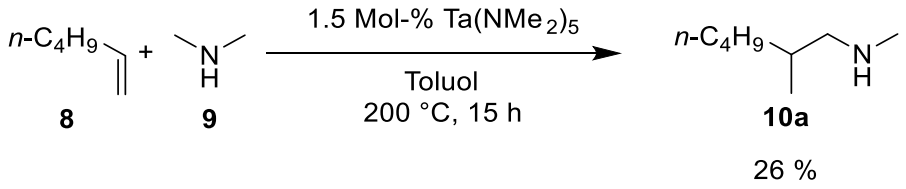

**Schema 3**: α-C-H-Funktionalisierung eines Amins (Hydroaminoalkylierung von Alkenen).

Obwohl diese Reaktion zur Entstehung zweier Regioisomere, eines verzweigten Produktes **a** und eines linearen Produktes **b**, führt, ist die Bildung weiterer Kupplungs- und Abfallprodukte auszuschließen. Zur Vermittlung der Hydroaminoalkylierung sind wirksame Katalysatorverbindungen unabdingbar.

Während späte Übergangsmetalle wie Ru und Ir enthaltende Katalysatoren bei Hydroaminoalkylierungen von Alkenen mit Aminsubstraten mit dirigierendem 2-Pyridinyl-Substituenten am Stickstoffatom selektiv die linear alkylierten Produkte lieferten,[8,9] ließen sich in der Vergangenheit eine ganze Reihe an frühen Übergangsmetallkomplexen identifizieren, in deren Gegenwart eine entsprechende Hydroaminoalkylierung ebenfalls erfolgreich ablief.

So gelang es Maspero et al. 1980, einfache Dialkylamine wie Dimethylamin (**9**) mit 1-Alkenen wie 1-Hexen (**8**) in Gegenwart der homoleptischen Komplexe

$Zr(NMe_2)_4$, $Nb(NMe_2)_5$ sowie $Ta(NMe_2)_5$ umzusetzen, während die entsprechenden Ti-, V-, Mo- oder Sn-Verbindungen keinerlei Aktivität zeigten (Schema 4).[10]

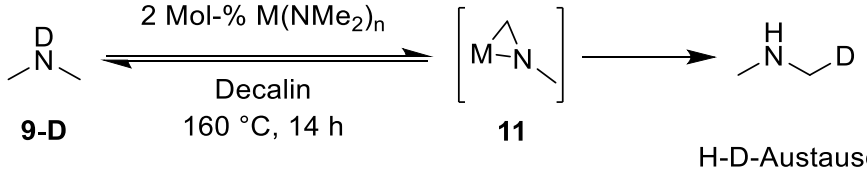



**8** **9** **10a**

26 %

**Schema 4**: Erstes literaturbekanntes Beispiel einer erfolgreichen Hydroaminoalkylierung.

Trotz einer recht harschen Reaktionstemperatur konnten so erstmalig in Gegenwart von $Zr(NMe_2)_4$, $Nb(NMe_2)_5$, $Nb(NEt_2)_5$, $NbCl_5$ sowie $Ta(NMe_2)_5$ ausschließlich die verzweigten Hydroaminoalkylierungsprodukte **a** in schlechten bis guten Ausbeuten (15-69 %) erhalten werden, während sich $Ti(NMe_2)_4$ als katalytisch inaktiv erwies. Nugent et al. vermuteten 1983 auf Grund von Deuterium-Austauschprozessen die Bildung eines Metallaaziridins **11** über eine reversible Cyclometallierung als einen Schlüsselschritt in der Hydroaminoalkylierung von Alkenen (Schema 5).[11]




**9-D** **11**

H-D-Austausch

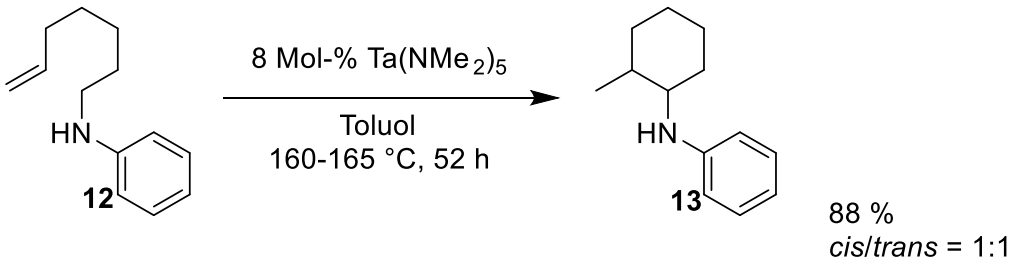
Ti, n = 4: 0 %
Zr, n = 4: 37 %
Hf, n = 4: 0 %
Nb, n = 5: 9 %
Ta, n = 5: 26 %
W, n = 6: 57 %
Sn, n = 4: 0 %

**Schema 5**: Deuterium-Austauschprozesse bei Umsetzung eines deuterierten Amins in Gegenwart homoleptischer Metallkomplexe.

So konnte nach Umsetzung des deuterierten Dimethylamins (**9**-**D**) in Gegenwart einiger Gruppe 4 und 5 Metall-Amido-Komplexe ein H-D-Austausch beobachtet werden, wobei zusätzlich Experimente zur Hydroaminoalkylierung von 1-Penten mit einfachen Aminen darüber hinaus die Beobachtungen von Maspero et al. unterstützten, dass die Ti-, Hf- sowie

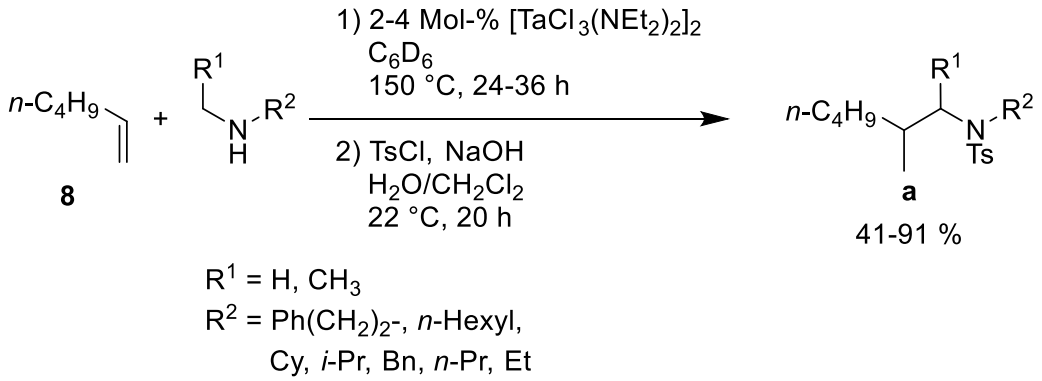
Sn-Komplexe keinerlei Reaktivität in dieser Reaktion aufwiesen, während erstmalig eine W-Verbindung diese Reaktion zu unterstützen schien.[11]

Nachdem Whitby et al. 1993 zeigen konnten, dass sich Zirconocen-$\eta^2$-Imin-Komplexe über eine C-H-Aktivierung wesentlich schneller aus *N*-Alkylarylamido- als aus Dialkylamido-Komplexen bilden,[12] gelang es schließlich Herzon und Hartwig 2007 erstmalig, sowohl donor- als auch akzeptorsubstituierte *N*-Alkylarylamine sowie 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin mit terminalen, nicht aktivierten mono- sowie 2,2-disubstituierten Alkenen in einer intermolekularen Hydroaminoalkylierung unter Katalyse mit $Ta(NMe_2)_5$ erfolgreich und mit guten bis sehr guten Ausbeuten fast ausschließlich zu den entsprechend verzweigten Produkten umzusetzen. Auch die bis dahin einzige von einer Gruppe 5 Verbindung katalysierte intramolekulare Hydroaminoalkylierung eines *N*-phenylsubstituierten sekundären Aminoalkens **12** gelang (Schema 6). Als für diese Reaktion nicht reaktiv genug erwiesen sich hingegen ungespannte 1,2-disubstituierte Alkene, Styrole und primäre Amine sowie Dialkylamine.[13]




**Schema 6**: Erste erfolgreiche intramolekulare Hydroaminoalkylierung des sekundären Aminoalkens **12**.

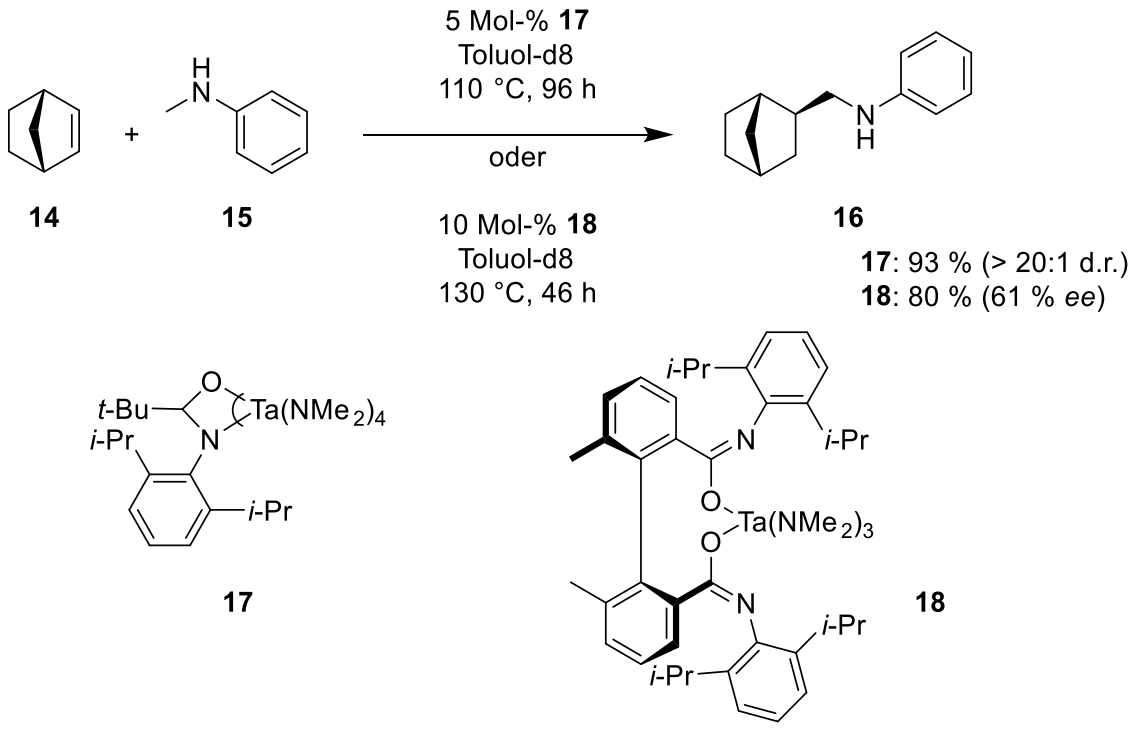
Dialkylamine konnten 2008 als Substrate unter Verwendung des mit elektronenziehenden Chlor-Liganden versehenen Ta-Komplexes $[TaCl_3(NEt_2)_2]_2$ doch noch erfolgreich zur Reaktion gebracht werden (Schema 7).[14]




**Schema 7**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Dialkylaminen in Gegenwart des modifizierten Ta-Komplexes $[Ta(Cl_3(NEt_2)_2]_2$.[14]

So ließ sich eine ganze Reihe an *N*-Methylalkylaminen selektiv an der Methylgruppe zu den verzweigten Produkten **a** alkylieren. Selbst in Gegenwart einer reaktiveren benzylischen Position, welche im Falle des *N*-Benzylmethylamins vorhanden ist, erfolgte die Reaktion ausschließlich an der Methylgruppe. Zudem konnten Herzon und Hartwig mit dem Komplex $[Cl_3Ta(NMePh)_2]_2$ einen Katalysator vorstellen, der die entsprechende Reaktion bereits bei 90 °C zu katalysieren vermag.[14]

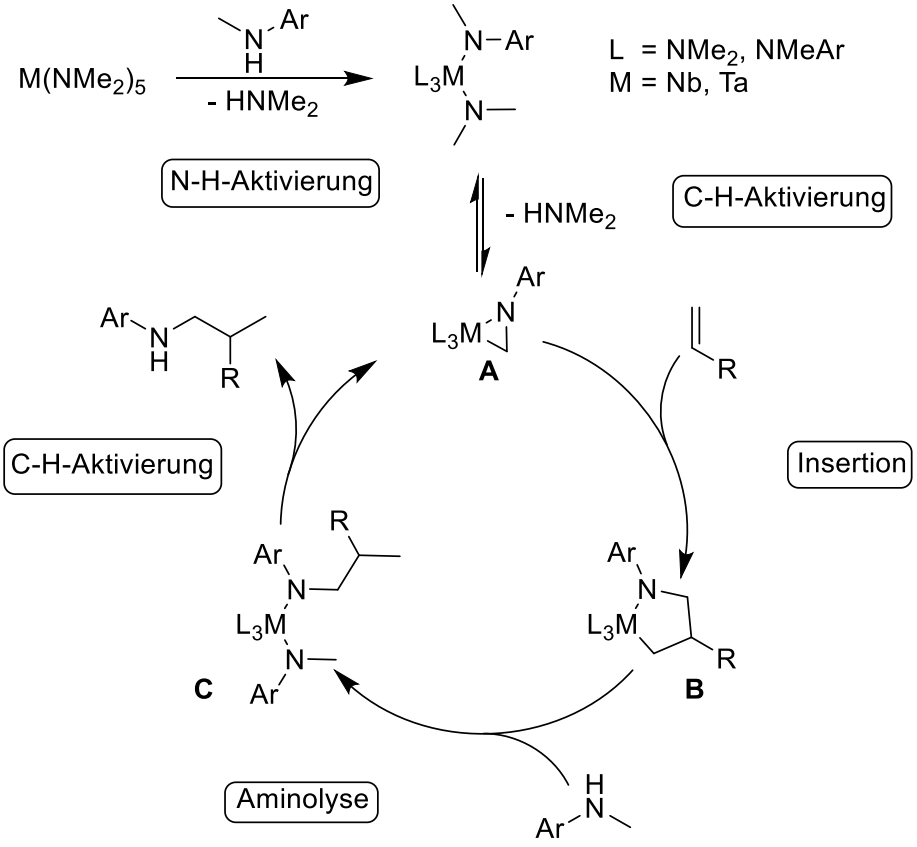
Der Entwicklung weiterer effizienter Katalysatoren wurde dann im Laufe der nächsten Jahre immer mehr Beachtung geschenkt. Im Jahr 2009 gelang es Schafer et al. neben der Isolierung und des erfolgreichen Einsatzes eines Tantalaaziridin-Komplexes als Präkatalysator für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen mit *N*-Methylanilin (**15**), Tantal-Amidat-Komplexe zu entwickeln, die neben einer höheren Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auch erstmalig den Zugang zu chiralen Aminen ermöglichten (Schema 8).[15]




**Schema 8**: Ta-Amidat-Komplexe für die intermolekulare Hydroamino-alkylierung von Alkenen.

In Gegenwart von **17** ließen sich so nicht nur Norbornen (**14**) mit einer hohen Diastereoselektivität zu Gunsten des *exo*-Isomers und nicht-aktivierte, interne Alkene wie 1,5-Cyclooctadien mit *N*-Methylanilin (**15**) umsetzen, sondern es wurden erstmalig auch Alkylierungen an Piperidin sowie von *N*-Benzylmethylamin an der Benzylposition beobachtet. 2013 konnten Schafer et al. **17** erfolgreich in der α-Alkylierung verschiedener N-Heterocyclen, wie Piperazinen und Azepanen einsetzen, wobei trotz des oxophilen Metallzentrums sogar eine Toleranz gegenüber Sauerstoff enthaltenden funktionellen Gruppen (z. B. $–OSiR_3$) beobachtet wurde.[16] Der Einsatz des $C_2$-symmetrischen Biphenylbis(amidat)-Ta-Komplexes **18** ermöglichte darüber hinaus eine enantioselektive Hydroaminoalkylierung mit moderaten bis guten Enantioselektivitäten (43-61 % *ee*).[15] Im Bereich der enantioselektiven Hydroaminoalkylierung von Alkenen wurden von Zi et al. sowie von Hultzsch et al. neue, auf Binaphthol-Systemen basierende Ta- bzw. Nb-Komplexe entwickelt, mit denen Enantioselektivitäten von bis zu 98 % *ee* erreicht werden konnten.[17,18]

Für die von Gruppe 5 Metallkomplexen katalysierte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen wird folgender Mechanismus angenommen (Schema 9):[19]



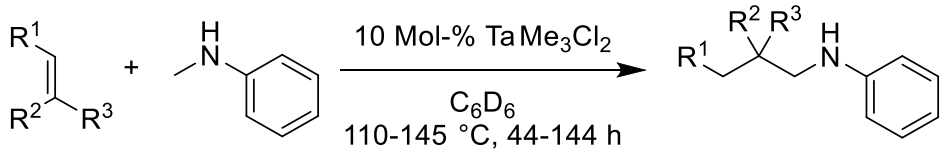

**Schema 9**: Postulierter Mechanismus der Gruppe 5 Metall-katalysierten intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Alkenen.[19]

In Gegenwart der homoleptischen Metallkomplex-Vorstufe wird unter N-H- sowie C-H-Aktivierung des Eduktamins und Ausstoß der labilen Liganden das stark gespannte Metallaaziridin **A** als katalytisch aktive Spezies gebildet. Nach Insertion des Alkens in die Metall-C-Bindung – dieser Schritt bestimmt letztlich die Regioselektivität der Reaktion – bildet sich ein 2-Metallapyrrolidin **B** aus, dessen Metall-C-Bindung schließlich durch Anlagerung eines weiteren Eduktamins aminolytisch gespalten wird, wobei sich Komplex **C** bildet. Nach erneuter C-H-Aktivierung und unter Abspaltung des Produkts bildet sich das katalytisch aktive Metallaaziridin **A** zurück.

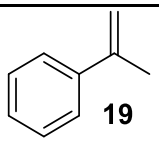
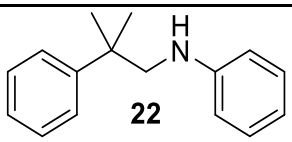
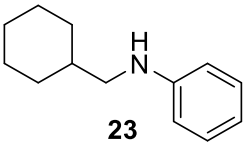
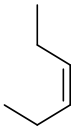
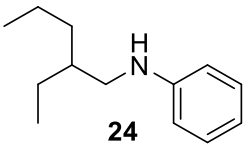
Nachdem Schafer et al. 2013 eine ganze Reihe an N,O-chelatisierenden Liganden unter Einbindung zusätzlicher Heteroatome, wie N, O, P und S für die Ta-katalysierte intermolekulare Hydroaminoalkylierung getestet hatte,

darunter auch einen sterisch anspruchsvollen N,N-chelatisierenden Aminopyridinato-Liganden, wurde eine deutliche Umsatzsteigerung zu Gunsten der verzweigten Hydroaminoalkylierungsprodukte bei Einführung von weniger elektronenschiebenden Liganden beobachtet.[20] So stellte sich schließlich der einfache Komplex $TaMe_3Cl_2$ als für sterisch anspruchsvolle, disubstituierte Alkene als Edukte effizienter Hydroaminoalkylierungs-katalysator heraus (Tabelle 1).[21]

**Tabelle 1**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung sterisch anspruchsvoller, disubstituierter Alkene.[21]

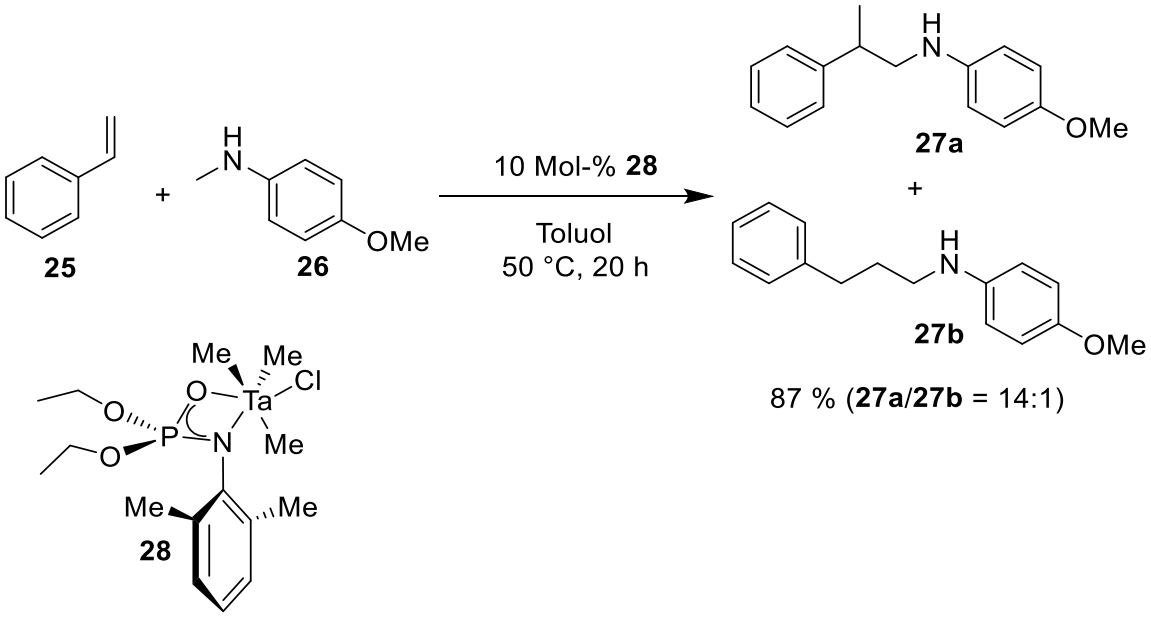



**19-21** **15** **22-24**

| Nr. | Alkene | Produkte | Ausbeute [%] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **19** |  **22** | 61 |
| 2 | **20** |  **23** | 88 |
| 3 |  **21** |  **24** | 36 |

Es konnte sodann nicht nur α-Methylstyrol (**19**) sondern auch erstmalig Cyclohexen (**20**) sowie ein einfaches, lineares internes Alken **21** mit dem Amin **15** in moderaten bis guten Ausbeuten, allerdings bei hohen Temperaturen und langen Reaktionszeiten, umgesetzt werden. Zudem gelang eine Eintopfsynthese eines Indolinderivats, bestehend aus intermolekularer Hydroaminoalkylierung und einer sich anschließenden intramolekularen Buchwald-Hartwig Aminierung.[21] Um die Reaktivität des eingesetzten Katalysators noch weiter zu erhöhen, wurde von Schafer et al. ein sterisch

anspruchsvoller N,O-chelatisierender Phosphoramidat-Ligand entwickelt, der auf Grund seines Elektronenzuges die Elektrophilie am Metallzentrum erhöhen sollte (Schema 10).[22]

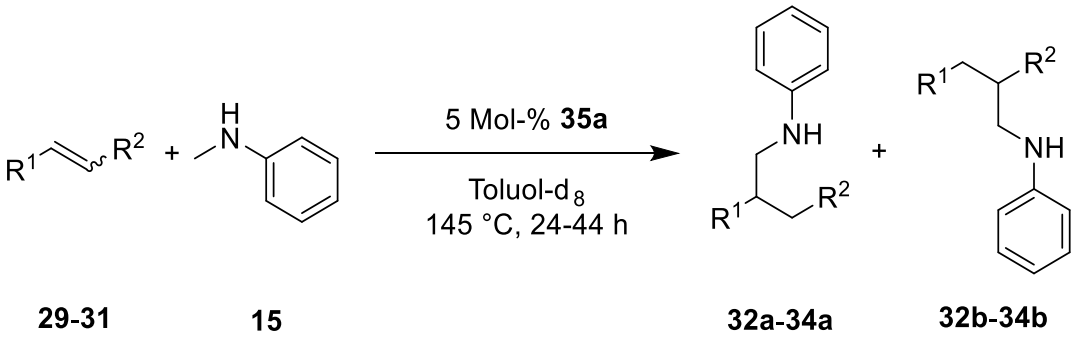



**Schema 10**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) bei milden Reaktionsbedingungen.[22]

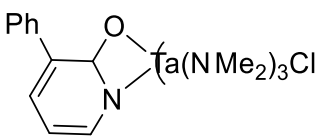
In Gegenwart des Katalysators **28** konnten so elektronenreiche Amine wie **26** und auch Dialkylamine mit einer Reihe an teilweise funktionalisierten Alkenen erfolgreich bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht werden. Darüber hinaus gelang die erfolgreiche Addition von Amin **26** an Styrol (**25**) bei milden Reaktionstemperaturen und erstmalig für die Klasse der Gruppe 5 Metall-katalysierten Umsetzungen konnte zudem per Gaschromatographie die Bildung des linearen Produktes **27b** beobachtet werden. Mit Vinyltrimethylsilan als Edukt gelang in dieser Studie auch die regioselektive Bildung des entsprechenden linearen Produktes (**a**/**b** = 1:7).[22]

Kürzlich ermöglichte der von Schafer et al. entwickelte, gemischte 2-Pyridonato-Ta($NMe_2$)$_3$Cl-Komplex **35a** erstmalig die Umsetzung von sterisch anspruchsvollen 1,2-disubstituierten Alkenen, wobei bei unsymmetrisch substituierten Alkenen eine moderate Regioselektivität (bis zu 4.4:1) mit einer Bevorzugung der Alkylierung am sterisch weniger gehinderten Kohlenstoffatom zu beobachten war (Tabelle 2).[23]

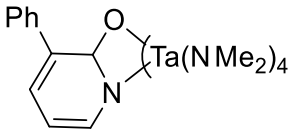
**Tabelle 2**: Ta-katalysierte Hydroaminoalkylierung sterisch anspruchsvoller disubstituierter Alkene.



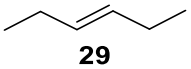
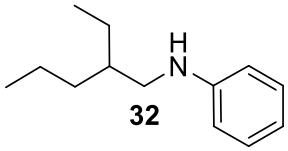
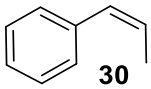
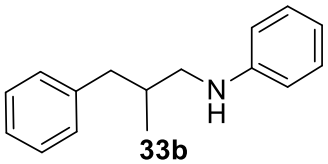
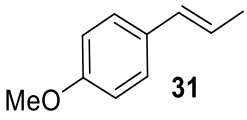
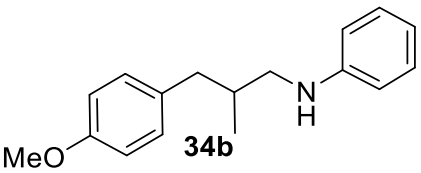

**29-31** **15** **32a-34a** **32b-34b**




**35a**




**35b**

| Nr. | Alken | Produkte[a] | Ausbeute [%] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **29** |  **32** | 79 |
| 2 |  **30** |  **33b** | 92 (**33a/33b** = 1:4.4)[b] |
| 3 |  **31** |  **34b** | 92 (**34a/34b** = 1:2.0)[b] |

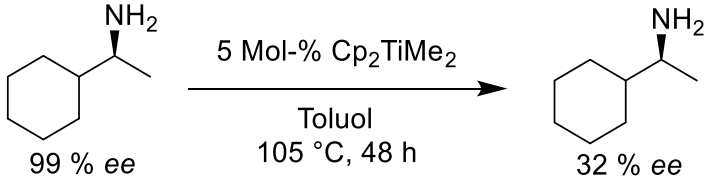
[a] Hauptregioisomer dargestellt. [b] Verhältnisse der Regioisomere gemäß GC-Analyse.

Hierbei wurde bei Umsetzungen der internen Alkene keinerlei C-C-Doppelbindungsverschiebung beobachtet und neben Dialkylaminen konnten auch eine ganze Reihe an funktionalisierten Aminen in moderaten bis sehr guten Ausbeuten alkyliert werden (24-92 %). Während terminale Alkene wie 1-Octen in Gegenwart dieses Komplexes **35a** zu keinem vollständigen Umsatz führten, ließ sich dies wiederum durch den Einsatz des sterisch anspruchsvolleren 2-Pyridonato-Ta($NMe_2$)$_4$-Katalysators **35b** erreichen. Dies

untermauert einmal mehr die deutliche Beeinflussung der Reaktivität der Katalysatoren durch deren Liganden.

## 1.2 Ti-katalysierte inter-/intramolekulare Hydroamino-alkylierung

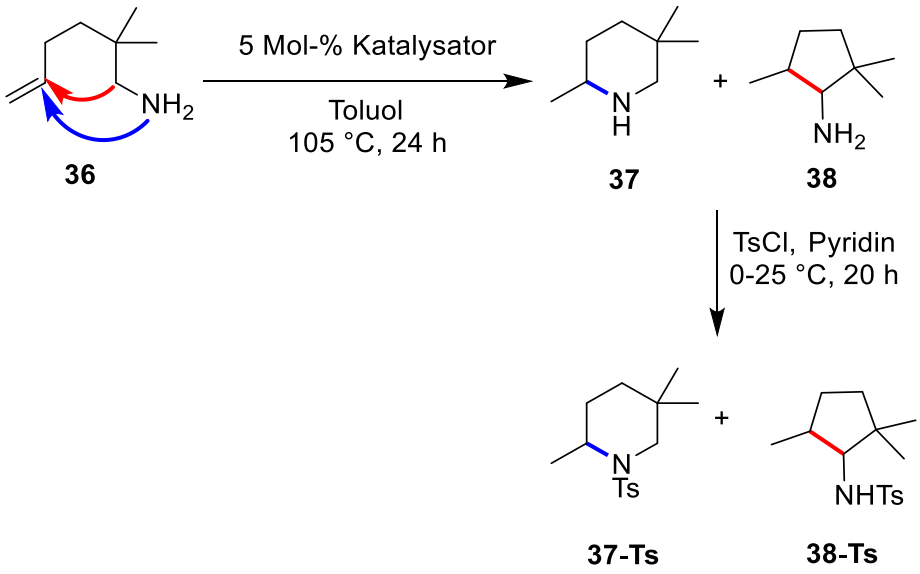
Obwohl sowohl Maspero et al. wie auch Nugent et al. in den 1980er Jahren keinerlei C-H-Aktivierungsreaktivität von Ti-Komplexen beobachten konnten, stellte der Arbeitskreis Doye 2001 fest, dass eine Racemisierung enantiomerenreiner primärer Amine eintrat, sobald diese in Gegenwart von entsprechenden neutralen Ti-Komplexen wie $Cp_2TiMe_2$ erhitzt wurden (Schema 11).[24]




**Schema 11**: Ti-katalysierte Racemisierung eines chiralen primären Amins.

Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist eine in α-Position zum Stickstoff ablaufende C-H-Aktivierung unter Bildung eines entsprechenden $\eta^2$-Iminkomplexes.

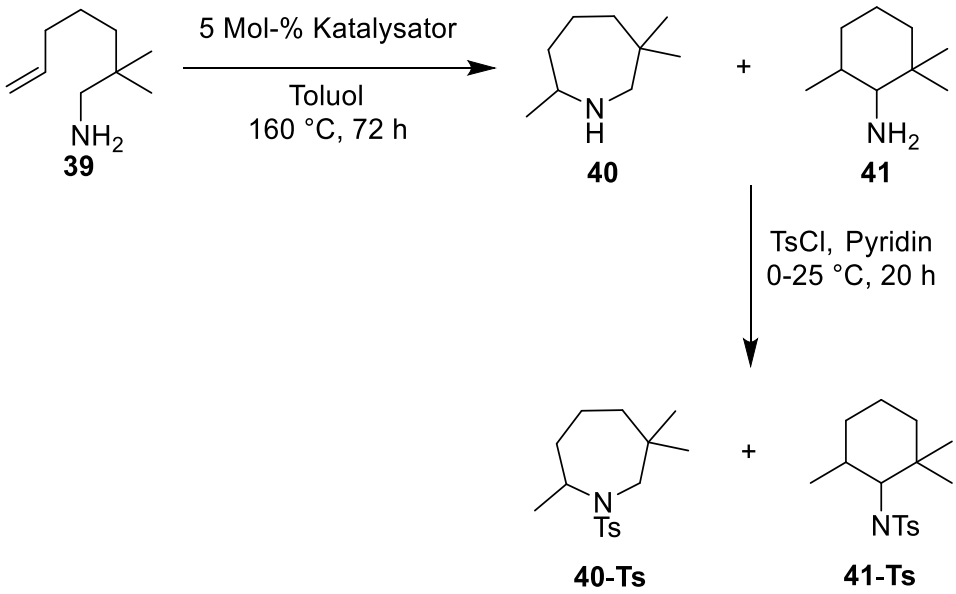
Während Versuchen zur Ti-katalysierten intramolekularen Hydroaminierung von primären Aminoalkenen, bei denen die Addition einer N-H-Bindung an eine C-C-Doppelbindung erreicht werden sollte,[25] wurde im Arbeitskreis Doye die Bildung von Nebenprodukten beobachtet (Schema 12).



| Katalysator | Ausbeute **37**-**Ts** [%] | Ausbeute **38**-**Ts** [%] |
|---|---|---|
| $Ti(NMe_2)_4$ | 72 | 26 (*cis*/*trans* = 4:1) |
| $Ind_2TiMe_2$ | 71 | 28 (*cis*/*trans* = 4:1) |
| $Ind_2ZrMe_2$ | 95 | - |
| $Ind_2HfMe_2$ | 24 | - |

**Schema 12**: Cyclisierung von Aminoalken **36** zum hydroaminierten (blauer Pfeil) bzw. hydroaminoalkylierten (roter Pfeil) Produkt ( **37** bzw. **38**).

So entstanden in Gegenwart der Katalysatoren $Ti(NMe_2)_4$ und $Ind_2TiMe_2$ [$\eta^5$-Indenyl] deutliche Mengen an einem Aminocyclopentan-Nebenprodukt **38**, welches sich nur als Folge einer entsprechenden C-H-Aktivierung in α-Position zum Stickstoffatom erklären ließ. Die entsprechenden Indenylverbindungen des Zirconiums bzw. des Hafniums zeigten dagegen bezüglich dieser Nebenreaktion keinerlei Reaktivität.[26] In einer sich anschließenden Studie konnte über eine Substrat-kontrollierte Reaktion gezielt die intramolekulare Hydroaminoalkylierung von primären Aminoalkenen erreicht werden (Schema 13).[27]

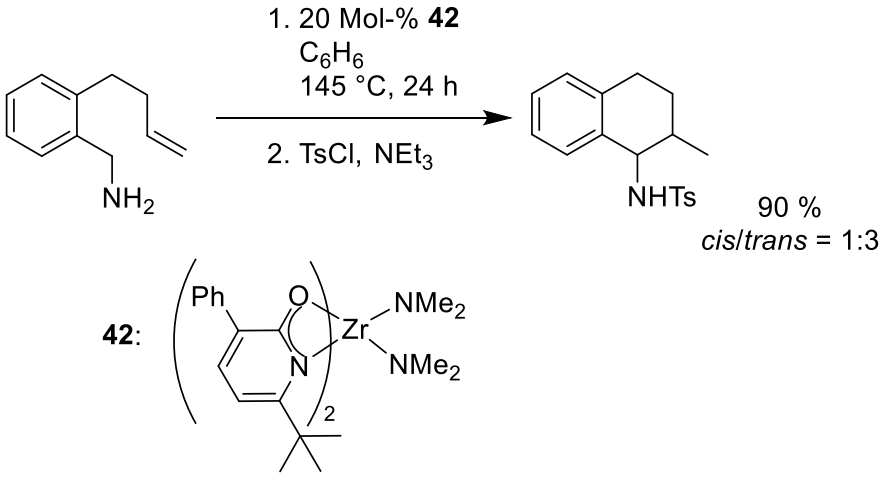



| | | |
|---|---|---|
| *Katalysator*: $Ti(NMe_2)_4$ | - | 46 % (*cis*/*trans* = 1:3) |
| $Ind_2TiMe_2$ | - | 46 % (*cis*/*trans* = 1:5) |

**Schema 13**: Selektive intramolekulare Hydroaminoalkylierung.

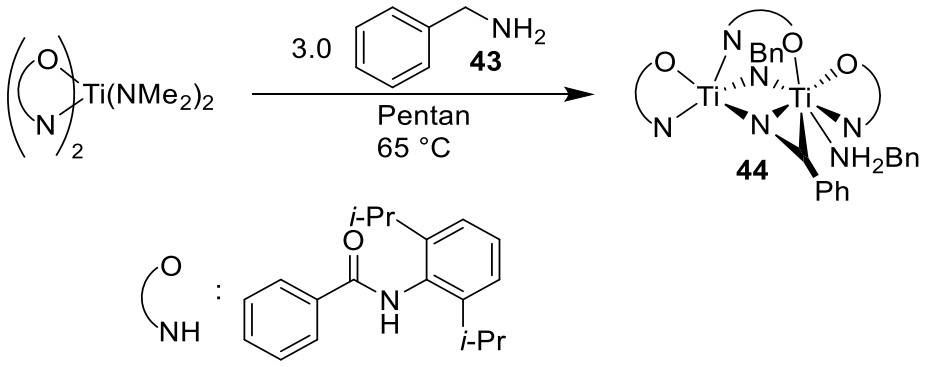
Die Umsetzung des 1-Amino-6-heptens **39** führte nur zur Bildung des favorisierten Sechsrings **41** durch intramolekulare Hydroaminoalkylierung, während die Bildung des entsprechenden weniger favorisierten Azepans **40** durch Hydroaminierung nicht beobachtet werden konnte. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass sich sowohl $Ti(NMe_2)_4$ als auch der Indenyl-Ti-Komplex als reaktiv genug erwiesen, wobei in Gegenwart des letztgenannten Katalysators bevorzugt *trans*-**41**-**Ts** gebildet wurde. Eine weitere Möglichkeit, eine zur Hydroaminoalkylierung konkurrierende Hydroaminierung auszuschließen, besteht darin, die primäre Aminogruppe des Aminoalkens in eine sekundäre umzuwandeln, da eine Ti-katalysierte Hydroaminierung sekundärer Amine bislang nur in seltenen Fällen beobachtet wurde.[28] Leider konnte allerdings bisher nur ein geringer Umsatz (3-26 %) entsprechender N-arylierter Alkylamine beobachtet werden, wobei es unter Verwendung des Katalysators $Ind_2TiMe_2$ zudem zu einer Isomerisierung der Doppelbindung kam und analoge geminal disubstituierte Aminoalkene keinerlei Reaktivität aufwiesen.[27]

2009 gelang es Schafer et al., primäre Aminoalkene auch in Gegenwart des Zr-Pyridinato-Komplexes **42** einer ausschließlich intramolekularen Hydroaminoalkylierung zu unterziehen (Schema 14). Dieser Zr-Katalysator war allerdings außerstande, sekundäre Aminoalkene in einer entsprechenden Hydroaminoalkylierung umzusetzen, was darauf schließen ließ, dass für die Reaktion die Bildung einer Imido-Spezies unabdingbar ist.[29]



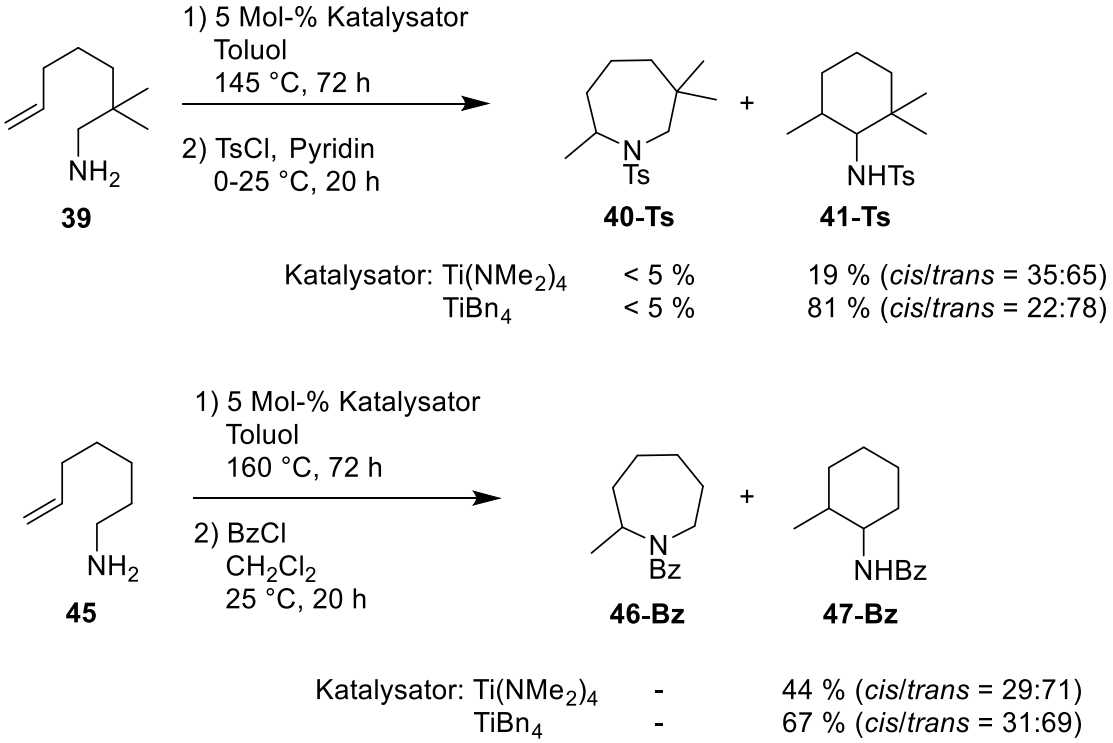

**Schema 14**: Darstellung von Cycloalkylaminen durch intramolekulare Hydroaminoalkylierung in Gegenwart des Zr-Pyridinato-Katalysators **42**.

Zusätzlich war es auch gelungen, das erste verbrückte Metallaaziridin der Gruppe 4 über eine C-H-Aktivierung von Benzylamin (**43**) rein zu erhalten. Hierbei wurde ein Präkatalysator, der N,O-chelatisierende Liganden trug, mit 3 Äquivalenten Benzylamin (**43**) zu einem verbrückten, bimetallischen Titanaaziridin **44** umgesetzt (Schema 15). Letzteres wies neben einer verbrückenden Imido- und Amidateinheit auch noch ein verbrückendes Azirdin auf, in dessen Ti-C-Bindung schließlich auch wieder ein Alken insertieren konnte, wie eine einzige erfolgreiche intramolekulare Hydroaminoalkylierung mit **44** als Katalysator belegte.[29]




**Schema 15**: Bildung eines Titanaaziridins durch C-H-Aktivierung eines primären Amins.

Weitere Screenings mehrerer Ti-Komplexe als Katalysatoren für die intramolekulare Hydroaminoalkylierung im Arbeitskreis Doye zeigten, dass sich der Komplex $TiBn_4$ als ein weitaus effektiverer Katalysator für diese Reaktion eignet (Schema 16).[30]



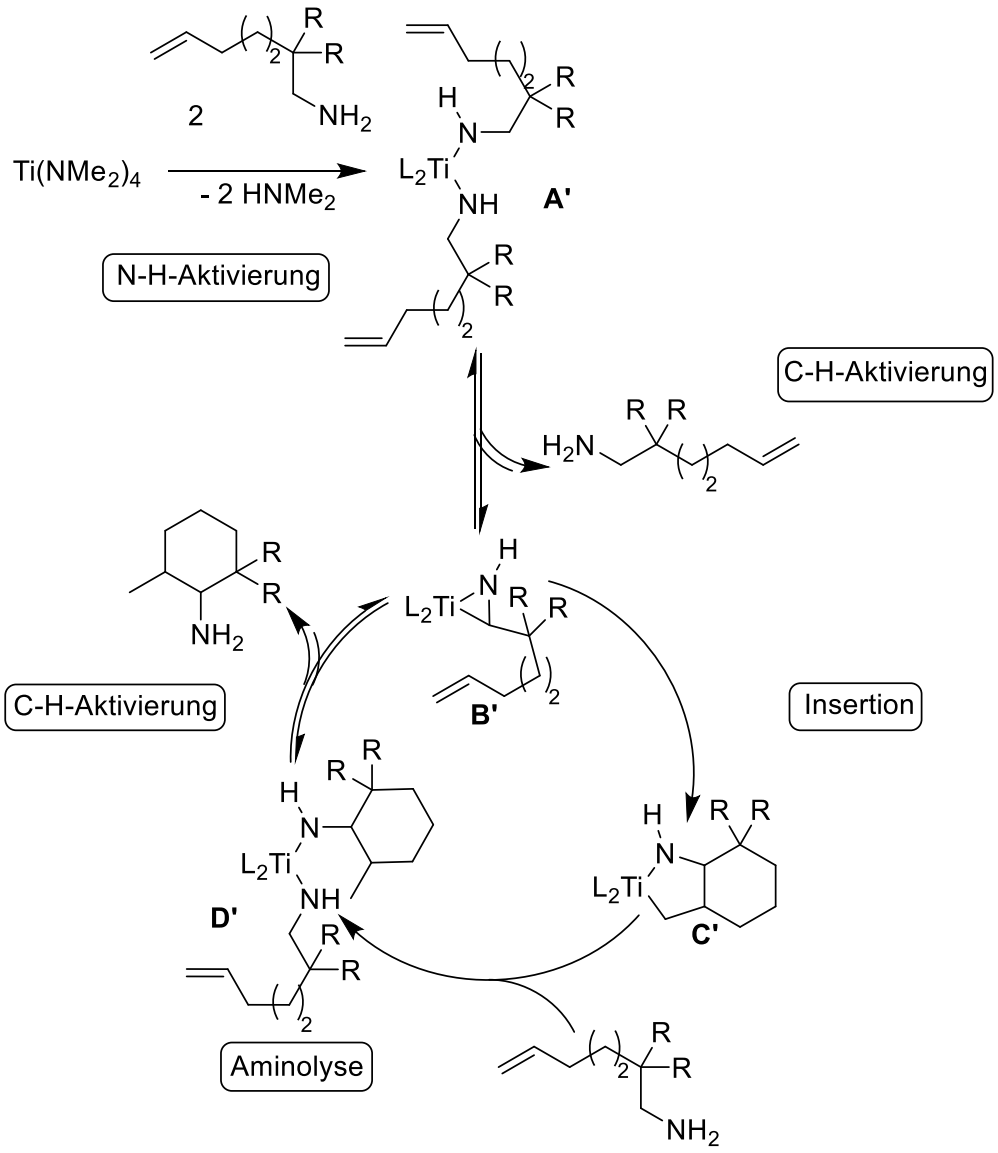

**Schema 16**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Amino-6-heptenen in Gegenwart von $Ti(NMe_2)_4$ und $TiBn_4$.

So ließen sich mit dem Titankomplex $TiBn_4$ schließlich die entsprechenden Cyclohexylamine in guten bis sehr guten Ausbeuten darstellen und dies auch mit moderaten bis guten Diastereoselektivitäten zu Gunsten des jeweiligen

*trans*-Produktes. Allerdings erwies sich auch dieser Katalysator als kaum reaktiv genug für die entsprechende Umsetzung N-arylierter sekundärer Aminoalkene.[30]

2013 gelang Schafer et al. die Synthese eines 2-Pyridonato-Ti-Komplexes, der chemoselektiv die intramolekulare Hydroaminoalkylierung der intramolekularen Hydroaminierung gegenüber bevorzugte und so u. a. den Zugang auch zu den entsprechenden Cyclopentylaminen in moderaten bis guten Ausbeuten sowie verbesserten Diastereoselektivitäten (bis zu 10:1) zu Gunsten der *cis*-Cycloalkylamine ermöglichte. Trotz der verbesserten Katalysatoraktivität gelang noch immer keine effiziente Umwandlung sekundärer Aminoalkene in die cyclisierten Produkte.[31]

Bereits 2011 hatte sich der Arbeitskreis Doye mit der Aufklärung des der Ti-katalysierten intramolekularen Hydroaminoalkylierung zugrundeliegenden Mechansimus über kinetische Studien beschäftigt (Schema 17).[32]

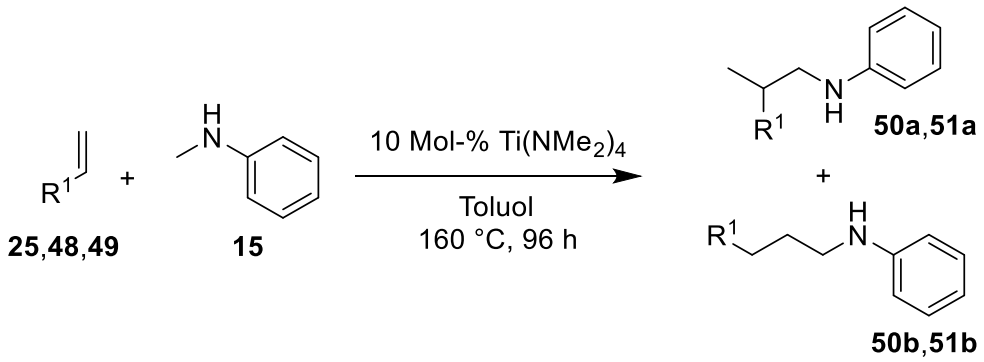



**Schema 17**: Vereinfachter Mechanisums der Ti-katalysierten intramolekularen Hydroaminoalkylierung von Alkenen.

Auf Grund der erhaltenen kinetischen Daten ergab sich ein zur Ta-katalysierten Reaktion (Schema 9) analoger Mechanismus. So bildet sich zunächst aus dem Präkatalysator $Ti(NMe_2)_4$ durch Substitution zweier labiler Liganden durch die Eduktamine ein Ti-Bisamid-Komplex **A'**, der nach C-H-Aktivierung das Titanaaziridin **B'** liefert. Nach erfolgter intramolekularer Alkeninsertion wird ein 2-Titanapyrrolidin **C'** gebildet, das durch Aminolyse durch ein weiteres Eduktamin dann die Tetraamido-Spezies **D'** ergibt. Aus letzterem erfolgen dann durch erneute C-H-Aktivierung die Produktbildung sowie die Rückgewinnung der katalytisch aktiven Spezies **B'**.

Da sekundäre Amine nur in seltenen Fällen eine Reaktivität in der Hydroaminierung von Alkenen oder Alkinen aufzeigen,[28] sollten diese entsprechend gute Substrate für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Olefinen darstellen. So gelang es im Arbeitskreis Doye 2009 erstmalig, *N*-Methylanilin (**15**) mit einfachen endständigen Olefinen in einer Hydroaminoalkylierung umzusetzen (Tabelle 3).[27]

**Tabelle 3**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierungen endständiger Alkene in Gegenwart eines homoleptischen Ti-Katalysators.

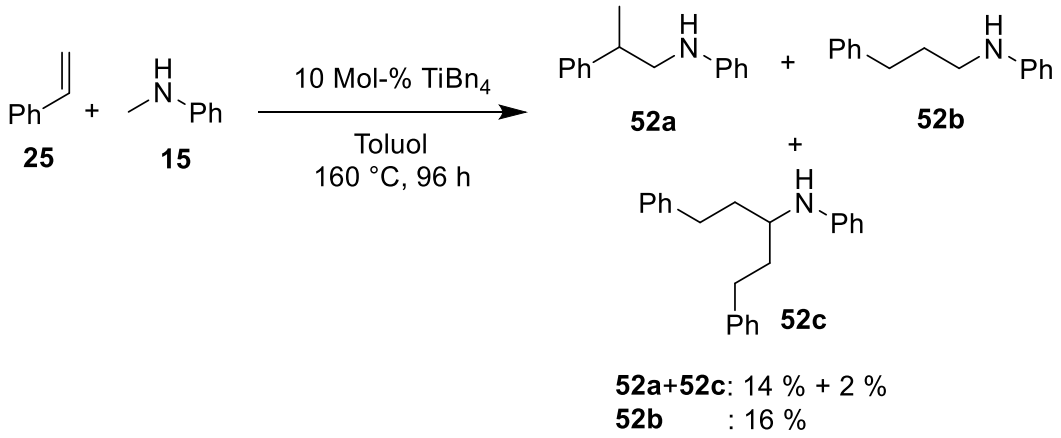



| Nr. | Alken | Produkt[a] | Ausbeute [%] |
|---|---|---|---|
| 1 | *n*-$C_6H_{13}$ **48** | *n*-$C_6H_{13}$ N H **50a** | 32 (**50a**/**50b** = 90:10)[b] |
| 2 | **49** | N H **51a** | 94 (**51a**/**51b** = 90:10)[b] |
| 3 | **25** | - | - |

[a] Hauptregioisomer dargestellt. [b] Verhältnisse der Regioisomere gemäß GC-Analyse.

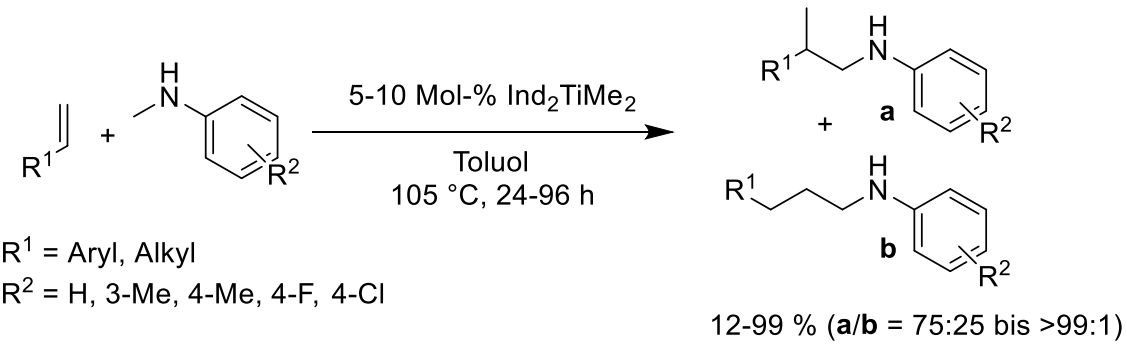
So war es möglich, 1-Octen (**48**), Allylbenzol (**49**) aber auch Norbornen erfolgreich in dieser Reaktion einzusetzen, während Styrol (**25**) keinerlei Reaktivität zeigte. Anzumerken ist zudem noch, dass immer zwei Regioisomere beobachtet wurden, wobei das verzweigte Produkt stets als Hauptprodukt erhalten wurde.[27]

Als ein reaktiveres Katalysatorsystem für die intermolekulare Addition sekundärer Amine an Alkene erwies sich wiederum der Komplex $TiBn_4$, der erstmalig als Gruppe 4 Metall-Katalysator neben einer geringen Reaktivität gegenüber 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin auch Styrol (**25**) umzusetzen vermochte (Schema 18).[30]




**Schema 18**: Erste intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) in Gegenwart eines Gruppe 4 Metallkatalysators.

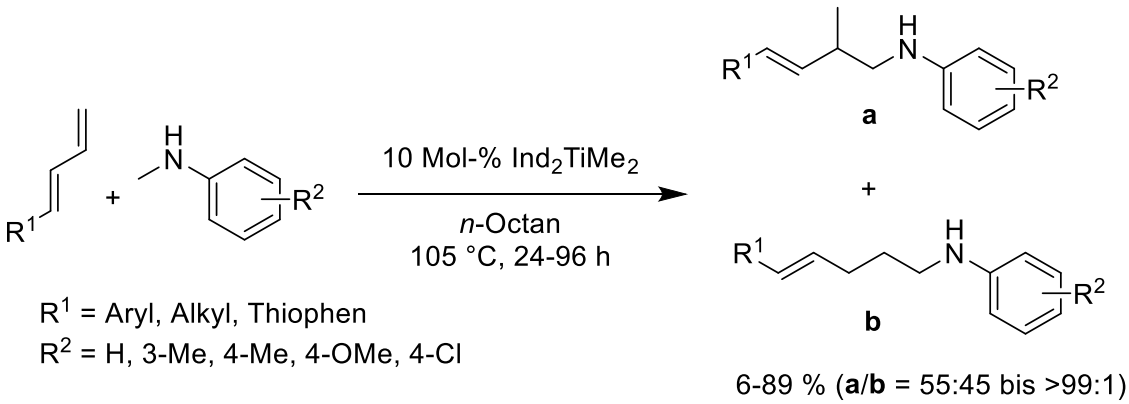
Neben dem linearen sowie verzweigten Produkt **52a** und **52b** wurde überdies das zweifach alkylierte Hydroaminoalkylierungsprodukt **52c** erhalten.[30] Dialkylamine, am Stickstoff höher substituierte *N*-Alkylaniline oder 1,2-disbustituierte Alkene ließen sich weder mit dem Katalysator $TiBn_4$ noch mit $Ind_2TiMe_2$ erfolgreich zur Reaktion bringen. Jedoch erwies sich der letztgenannte Katalysator als besonders reaktiv in der Hydroaminoalkylierung von Styrolen, so dass die Substratpalette der einzusetzenden Alkene auf substituierte elektronenreiche Styrole sowie auf halogenierte *N*-Methylaniline erweitert werden konnte (Schema 19).[33]




**Schema 19**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen und Styrolen in Gegenwart des Katalysators $Ind_2TiMe_2$.

Besonders beachtenswert in dieser Studie waren die hohen Regioselektivitäten, die in den Fällen alkylsubstituierter Alkene stark zu Gunsten des verzweigten Produktes ausfielen (**a**/**b**: ≥ 99:1). Umsetzungen von Styrolen hingegen lieferten stets Produktgemische der verzweigten und linearen Hydroaminoalkylierungsprodukte **a** und **b** (**a**/**b** = 80:20). Besonders bei der entsprechenden Reaktion des 2,4-Dimethylstyrols wurden die Regioisomere **a** und **b** in einem Verhältnis von 3 zu 1 erhalten. Außerdem sei an dieser Stelle auf die relativ niedrige Reaktionstemperatur von 105 °C sowie die verhältnismäßig geringe Reaktionszeit hingewiesen.[33] Weitere Studien zeigten dann, dass für die α-Alkylierung von *N*-Methylanilin (**15**) mit 1-Octen (**48**) bereits eine Reaktionszeit von 3 Stunden bei 80 °C zu einem vollen Umsatz zu dem Hydroaminoalkylierungsprodukt **50a** führte.[34]

Mit diesem hoch reaktiven Katalysator war es dann auch möglich, erstmalig die den Styrolen strukturell verwandten 1,3-Diene erfolgreich zu hydroaminoalkylieren (Schema 20).[35]




**Schema 20**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1,3-Dienen in Gegenwart des Katalysators $Ind_2TiMe_2$.

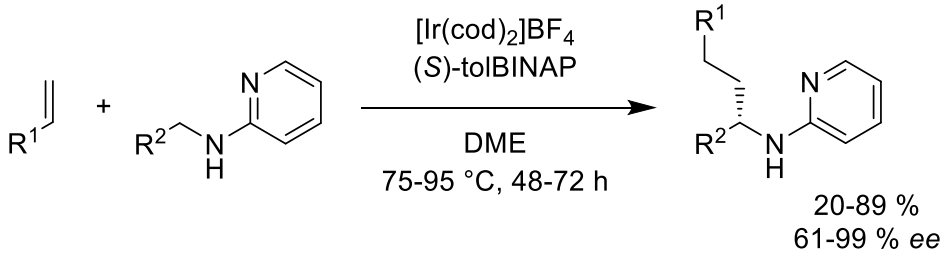
Bei den milden für die $Ind_2TiMe_2$-katalysierte Hydroaminoalkylierung üblichen Reaktionsbedingungen konnten so die bei hohen Reaktionstemperaturen zur Zersetzung bzw. Dimerisierung neigenden 1,3-Diene als neue Substrate erfolgreich umgesetzt werden.[36] Neben 1-arylsubstituierten 1,3-Butadienen konnten auch 1-alkylsubstituierte 1,3-Butadiene sowie ein 2-Thiophen-derivatisiertes Dien mit Amin **15** in schlechten bis sehr guten Ausbeuten umgesetzt werden, wobei die Regioselektivitäten der Reaktionen stark abhängig vom eingesetzten Dien zu sein schienen. Während die arylsubstituierten Alkene moderate Selektivitäten zu Gunsten des verzweigten

Produktes **a** lieferten, wurden bei den Reaktionen der alkylsubstituierten Edukte mehrheitlich fast ausschließlich die linearen Produkte **b** als Hauptisomer erhalten. Bei der Variation des Substitutionsmusters am Amin konnte beobachtet werde, dass elektronenreiche Aromaten gute Umsätze, elektronenarme hingegen niedrige Umsätze lieferten. Dialkylamine sowie sterisch anspruchsvollere Amine, wie das 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin, hingegen zeigten bei diesen Experimenten keinerlei Reaktivität.[35]

Bereits 2012 veröffentlichte der Arbeitskreis Doye erste Ergebnisse zur intermolekularen Hydroaminoalkylierung mit Dialkylaminen: Hierbei konnte erstmals *N*-Methylcyclohexylamin mit 1-Octen (**48**) in einer entsprechenden Reaktion umgesetzt werden, wobei das verzweigte Produkt unter Katalyse eines Ti-Sulfamid-Komplexes nach Tosylierung nur mit einer moderaten Ausbeute von 36 % erhalten wurde.[37]

# 2 Zielsetzung

2011 berichteten Shibata et al. von einer Ir(I)-katalysierten enantioselektiven Hydroaminoalkylierung von Alkenen mit 2-(Alkylamino)pyridinen (Schema 21).[9a]

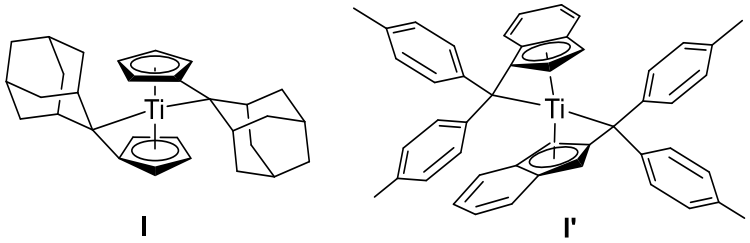



**Schema 21**: Hydroaminoalkylierung von Alkenen mit 2-(Alkylamino)pyridinen.

In Gegenwart eines chiralen kationischen Ir(I)-BINAP-Katalysators konnten unterschiedliche Aminopyridine mit Alkenen und Styrolen in schlechten bis sehr guten Ausbeuten und mit guten bis sehr guten Enantioselektivitäten zu chiralen Aminen umgesetzt werden. Mechanistisch wurde dabei von einer dirigierenden Wechselwirkung des Pyridin-Stickstoffatoms mit dem Metallzentrum ausgegangen, welche die initiierende, enantioselektiv verlaufende C-H-Aktivierung in der α-Position zum N-Atom des Amins ermöglicht.[9a]

Da bislang nur sekundäre Anilin-Derivate in Gegenwart von Ti-Katalysatoren erfolgreich an Alkene addiert werden konnten, sollte das Ziel der vorliegenden Arbeit zunächst sein, 2-(Methylamino)pyridin als Edukt für die Ti-katalysierte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen und Styrolen einzusetzen und einen geeigneten Katalysator sowie passende Reaktionsbedingungen für die Umsetzung von weiteren Methylaminoheteroaromaten zu finden.

Zudem wurde vom Arbeitskreis Beckhaus ein Bis($\eta^5$:$\eta^1$-pentafulven)titan-komplex **I** zur Verfügung gestellt, dessen Reaktivität in der Hydroaminoalkylierung von Alkenen getestet werden sollte (Schema 22).




**I** **I'**

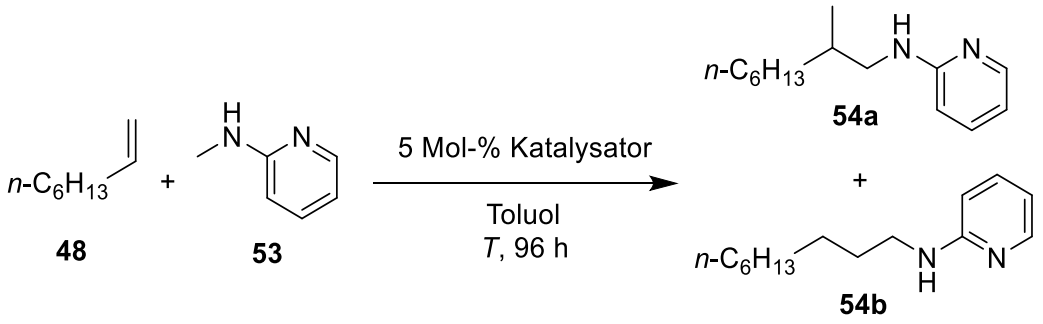
**Schema 22**: Zu untersuchender Bis($\eta^5$:$\eta^1$-pentafulven)titankomplex **I** sowie in der Hydroaminierung von Alkenen erfolgreich eingesetzter Bis($\eta^5$:$\eta^1$-benzofulven)titankomplex **I'**.

Bereits für Hydroaminoalkylierungsreaktionen getestete Bis(pentafulven)titan-komplexe, wie der analoge Bis($\eta^5$:$\eta^1$-benzofulven)titankomplex **I'**, hatten sich als exzellente Katalysatoren für die Hydroaminierung von Alkenen erwiesen.[38] Da die Hydroaminoalkylierung von Alkenen zunächst als Nebenreaktion der Hydroaminierung von Alkenen entdeckt worden war, lag es nahe, entsprechende Komplexe auch für die unter C-H-Aktivierung in α-Position zum Stickstoff verlaufende Hydroaminoalkylierung zu untersuchen und so eventuell Aufschlüsse über den dieser Reaktion zu Grunde liegenden Mechanismus zu erhalten.

# 3 Vorversuche

Ausgehend von den von Shibata et al. mit Alkenen durchgeführten Experimenten zur Ir(I)-katalysierten enantioselektiven C-H-Bindungsaktivierung von 2-(Alkylamino)pyridinen[9a] (s. Kapitel 2) sollte zunächst versucht werden, 2-(Methylamino)pyridin (**53**, im Folgenden 2-MeAP-H) als heteroaromatisches Substrat für die Ti-katalysierte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen zu nutzen. Hierzu wurde 1 Äquivalent an **53** mit 1.5 Äquivalenten 1-Octen (**48**) in Gegenwart der schon erfolgreich für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung getesteten Katalysatorsysteme $Ind_2TiMe_2$ sowie $Ti(NMe_2)_4$ (jeweils 5 Mol-%) in einem mit Teflon-Stopfen verschlossenen Schlenkrohr in Toluol für 96 Stunden auf unterschiedliche Temperaturen erhitzt (Tabelle 4).

**Tabelle 4**: Versuchte Umsetzung von 2-MeAP-H (**53**) mit 1-Octen (**48**).



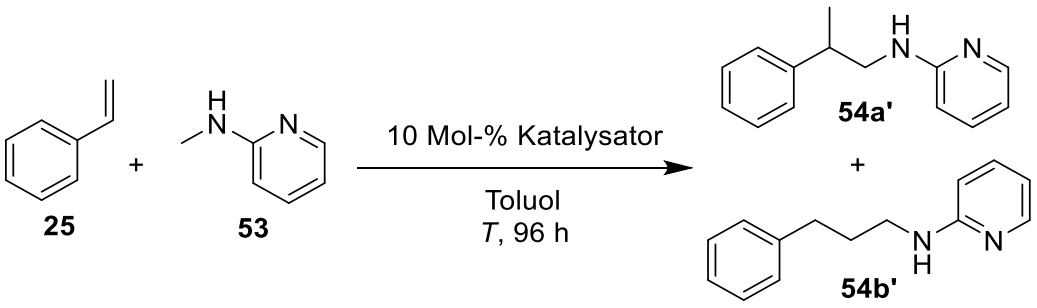

| Nr. | Katalysator | *T* [°C] | Ausbeute [%][a] | Verhältnis **a**/**b** |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ind_2TiMe_2$ | 105 | - | - |
| 2 | $Ind_2TiMe_2$ | 130 | - | - |
| 3 | $Ind_2TiMe_2$ | 160 | - | - |
| 4 | $Ti(NMe_2)_4$ | 105 | - | - |
| 5 | $Ti(NMe_2)_4$ | 130 | - | - |
| 6 | $Ti(NMe_2)_4$ | 160 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: 2-MeAP-H (**53**, 2.0 mmol, 216 mg), 1-Octen (**48**, 3.0 mmol, 337 mg), Katalysator (0.1 mmol, 5 Mol-%), Toluol (1.0 mL), *T*, 96 h.

Wie aus Tabelle 4 ersichtlich wird, war es nicht möglich, in Gegenwart des für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung etablierten Katalysatorsystems $Ind_2TiMe_2$ eine erfolgreiche Umsetzung des heteroaromatischen Substrates 2-MeAP-H (**53**) zu erreichen (Tabelle 4, Eintrag 1). Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur von 105 °C auf 130 °C und sogar 160 °C (Tabelle 4, Einträge 2 und 3) ermöglichte keine Produktbildung. Es konnten stattdessen ausschließlich die jeweiligen Edukte reisoliert werden. Nach Wechsel des Katalysators zu $Ti(NMe_2)_4$ ließen sich ebenfalls keine entsprechenden Hydroaminoalkylierungsprodukte beobachten, unabhängig von der Reaktionstemperatur (Tabelle 4, Einträge 4-6). Auch in diesen Fällen konnten die Edukte nach Aufarbeitung reisoliert werden.

Um zu überprüfen, ob eine Substitution des Alkylrestes am Olefin durch ein aromatisches System zu einer Verbesserung führen würde, wurde die Reaktion von Styrol (**25**) mit 2-MeAP-H (**53**) unter den oben genannten Reaktionsbedingungen untersucht (Tabelle 5).

**Tabelle 5**: Versuchte Umsetzung von 2-MeAP-H (**53**) mit Styrol (**25**).




| Nr. | Katalysator | *T* [°C] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ind_2TiMe_2$ | 105 | - | - |
| 2 | $Ind_2TiMe_2$ | 130 | - | - |
| 3 | $Ind_2TiMe_2$ | 160 | - | - |
| 4 | $Ti(NMe_2)_4$ | 105 | - | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | $Ti(NMe_2)_4$ | 130 | - | - |
| 6 | $Ti(NMe_2)_4$ | 160 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: 2 MeAP-H (**53**, 2.0 mmol, 216 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg ), Katalysator (0.1 mmol, 5 Mol-%), Toluol (1.0 mL), *T*, 96 h.

Allerdings führte auch der Wechsel des Substrates von 1-Octen (**48**) zu Styrol (**25**) zu keiner erfolgreichen Hydroaminoalkylierung. Unabhängig von der angewandten Reaktionstemperatur ließ $Ind_2TiMe_2$ keinerlei entsprechende Produktbildung beobachten (Tabelle 5, Einträge 1-3). Das gleiche Ergebnis war auch unter Verwendung von $Ti(NMe_2)_4$ festzustellen, auch hier wurde die angestrebte Umsetzung unabhängig von der Reaktionstemperatur nicht erreicht (Tabelle 5, Einträge 4-6) und in allen Fällen konnten nur die Edukte reisoliert werden.

Allerdings sei an dieser Stelle angemerkt, dass bei Verwendung von $Ti(NMe_2)_4$ als Katalysator in allen Fällen eine farbliche Veränderung zu beobachten war, sobald 2-MeAP-H (**53**) der Reaktionslösung hinzugegeben wurde (Abb. 1).

**a**

**b**

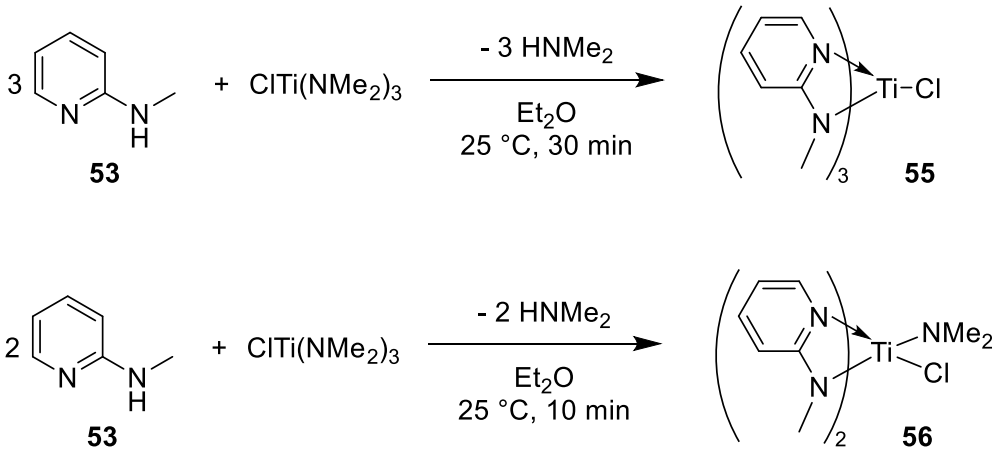
**Abb. 1**: Farbliche, beobachtbare Veränderung der toluolischen Lösung von $Ti(NMe_2)_4$ (**a**, 1 Äquivalent) bei Zugabe von 2-MeAP-H (**53**, **b**, 2 Äquivalente, nach Rühren über Nacht).

Bei allen Versuchen wurde zunächst in der Glove-Box $Ti(NMe_2)_4$ in einem Schlenkrohr in 0.5 mL Toluol gelöst, woraus eine hell-gelbe Lösung (**a**) resultierte. Das 2-MeAP-H (**53**), welches selbst eine klare farblose Flüssigkeit ist, wurde im Anschluss per Spritze eingewogen und unter Rühren in das Schlenkrohr getropft. Hierbei war zu beobachten, dass sich die gelbe Lösung von $Ti(NMe_2)_4$ in Toluol nach und nach rötlich verfärbte. Gleichzeitig hierzu ließ sich eine Gasentwicklung feststellen, die nach vollständiger Zugabe des 2-MeAP-H (**53**) nachließ. Rühren des Gemisches über Nacht unter Schutzgasatmosphäre führte schließlich zur tiefrot gefärbten Lösung **b**.

Auf Grund dieser doch deutlichen Farbveränderung sowie der beobachteten Gasentwicklung war nicht auszuschließen, dass das 2-MeAP-H (**53**) nicht als Edukt der Hydroaminoalkylierung zur Verfügung steht, sondern an das

Ti-Zentrum von $Ti(NMe_2)_4$ bindet und dabei einen oder mehrere der relativ labil gebundenen Dimethylamido-Liganden verdrängt.

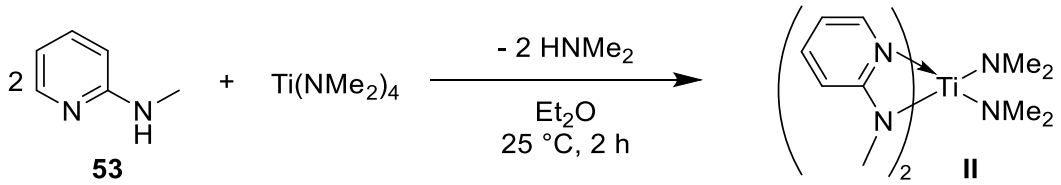
Diese Annahme wird eindrucksvoll durch bereits 1996 von Kempe et al. durchgeführte Studien zur Darstellung zahlreicher Ti-Komplexe bestätigt, die entsprechende 2-Aminopyridinato-Liganden tragen (Schema 23).[39]




**Schema 23**: Synthese von Ti-Komplexen mit 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe nach Kempe et al.[39].

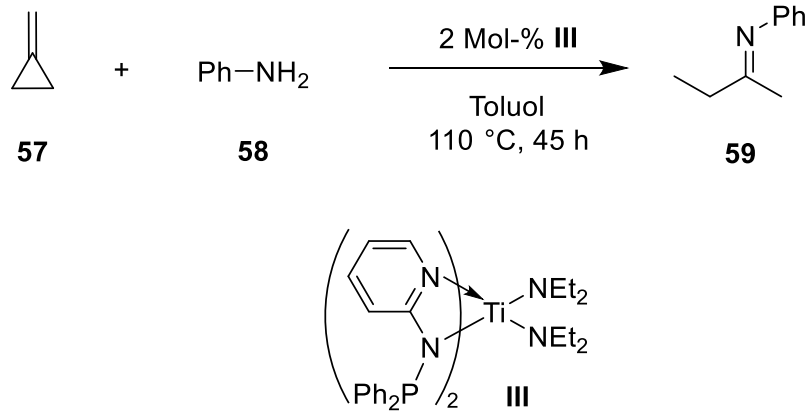
Wie aus Schema 23 ersichtlich wird, läuft die zur Darstellung der entsprechenden Komplexe **55** und **56** verwendete Reaktion über eine einfache, bei Raumtemperatur ablaufende Amin-Eliminierung ausgehend vom gemischten Chloro-Dimethylamido-Komplex $ClTi(NMe_2)_3$ ab. Erwähnenswert sei noch, dass die Anzahl der am Ti-Zentrum gebundenen Aminopyridinato-Liganden einfach durch die Stöchiometrie des eingesetzten 2-MeAP-H (**53**) festgelegt werden kann.[39]

1997 gelang es Kempe et al. überdies, $Ti(NMe_2)_4$ direkt mit 2-MeAP-H (**53**) erfolgreich zu dem entsprechenden, tief-roten kristallinen Titankomplex **II** umzusetzen (Schema 24).[40]




**Schema 24**: Synthese des Ti-Komplexes **II** mit 2-MeAP-H (**53**) als Ligand nach Kempe et al.[40]

Erste entsprechende Aminopyridinato-Übergangsmetallkomplexe, in diesem Fall mit Vanadium als Metallzentrum, wurden von Gambarotta et al. 1991 entwickelt und fanden erfolgreich Verwendung in Polymerisations-reaktionen.[41] Diese vielversprechenden Studien galten als Ausgangspunkt für eine Renaissance der Amido-Metall-Chemie,[42] so dass in den darauf folgenden Jahren intensiv auf diesem Gebiet geforscht wurde. So katalysieren beispielsweise entsprechende Lanthanoid-Komplexe die Ringöffnungs-polymerisationen von ε-Caprolacton und δ-Valerolacton.[43] Auch weitere Komplexe der frühen Übergangsmetalle wie Ti, Hf und Zr fanden erfolgreichen Einsatz in der Ethylen-, Propen- sowie 1-Buten-Polymerisation. Besonders erwähnenswert ist an dieser Stelle auch der von Eisen et al. eingesetzte Katalysator **III**, der die intermolekulare Hydroaminierung von Methylencyclopropanen mit primären Aminen zu den entsprechenden Iminen katalysiert (Schema 25).[44]



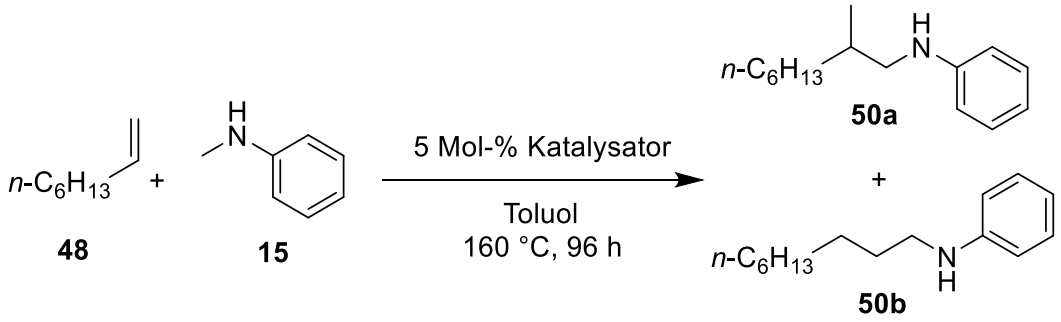

**Schema 25**: Hydroaminierung von Methylencyclopropan (**57**) mit Anilin (**58**) in Gegenwart des Ti-Aminopyridinato-Komplexes **III**.[44]

Nicht nur die Metalle der Gruppe 4 lassen sich zu entsprechenden Komplexen mit Aminopyridinato-Liganden umsetzen, sondern viele weitere Übergangsmetalle können als Zentralatom für entsprechende Verbindungen dienen, u. a. Y, Ta, Ru, Pd, Hg, Gd.[45]

Schließlich fällt zudem die starke strukturelle Ähnlichkeit dieser Komplexe zu den von Schafer et al. vorgestellten Katalysatoren wie z. B. **17** und **35a/b** (s. Kapitel 1.1, Schema 8 sowie Tabelle 2) für die Hydroaminoalkylierung von Alkenen auf, da sich das Pyridin-Motiv analog zu der in diesen Verbindungen enthaltenen Carbonylfunktionalität verhält. Somit wurde dann in einer Studie

überprüft, ob sich Ti-2-(Methylamino)pyridinato-Komplexe auch für Hydroaminoalkylierungsreaktionen eignen. Zur besseren Vergleichbarkeit der Versuchsergebnisse wurden literaturbekannte Reaktionen durchgeführt. Hierzu wurde zunächst die Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) mit *N*-Methylanilin (**15**) näher betrachtet (Tabelle 6).

**Tabelle 6**: Umsetzung von *N*-Methylanilin (**15**) mit 1-Octen (**48**) in Gegenwart zweier Ti-Verbindungen.



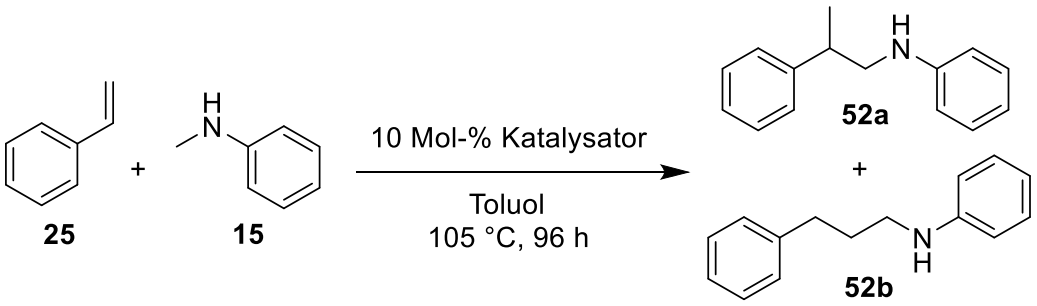

| Nr. | Katalysator | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a/b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | $Ind_2TiMe_2$ | 92 | 99:1 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ | 35 | 93:7 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), 1-Octen (**48**, 3.0 mmol, 3 37 mg), Katalysator (0.1 mmol, 5 Mol-%), Toluol (1.0 mL), 160 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **50a**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Vergleichbar zu den in der Literatur veröffentlichten Resultaten zeigte sich bei einer Reaktionstemperatur von 160 °C und einer Reaktionslaufzeit von 96 Stunden, dass $Ind_2TiMe_2$ (Tabelle 6, Eintrag 1) die katalytisch aktivere Verbindung im Vergleich zu $Ti(NMe_2)_4$ (Tabelle 6, Eintrag 2) ist.[33] Auch die hohe Selektivität zu Gunsten des verzweigten Produktes **50a** sticht bei der Umsetzung in Gegenwart von $Ind_2TiMe_2$ deutlich hervor (99:1), in Gegenwart von $Ti(NMe_2)_4$ wurden per GC detektierbare Spuren an linearem Produkt **50b** beobachtet.

Ein weitaus eklatanterer Unterschied bzgl. der Katalysatoraktivität in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung fällt auf, wenn die entsprechende Umsetzung von *N*-Methylanilin (**15**) mit Styrol (**25**) näher untersucht wird (Tabelle 7).

**Tabelle 7**: Umsetzung von *N*-Methylanilin (**15**) mit Styrol (**25**) in Gegenwart zweier Ti-Verbindungen.



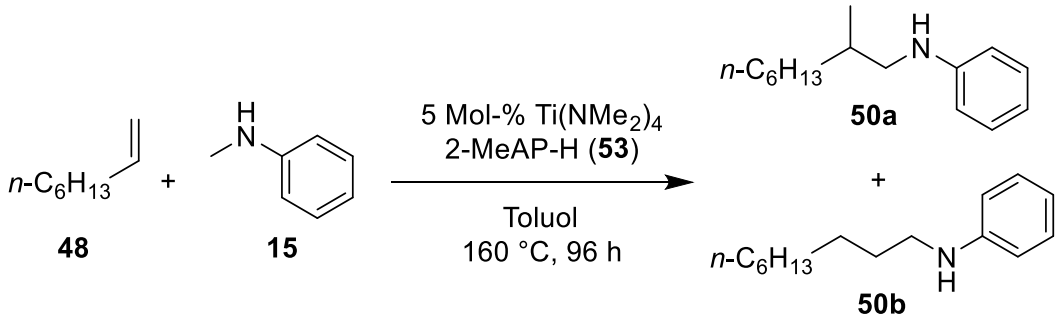

| Nr. | Katalysator | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | $Ind_2TiMe_2$ | 92 | 84:16 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**25**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**48**, 3.0 mmol, 313 mg), Katalysator (0.2 mmol, 10 Mol-%), Toluol (1.0 mL), 105 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Während $Ti(NMe_2)_4$ (10 Mol-%) bei einer Reaktionstemperatur von 105 °C die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol in keiner Weise katalysiert,[27] beweist sich der Komplex $Ind_2TiMe_2$ einmal mehr als einer der wenigen Katalysatoren, der diese Reaktion ermöglicht.[33] So lassen sich die Hydroaminoalkylierungsprodukte **52a** und **52b** nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Gesamtausbeute von 92 % isolieren, ein mit der Literatur vergleichbarer Wert.[33] In diesem Fall zeigte sich, dass die Regioselektivität ein wenig einbrach (Tabelle 7, Eintrag 1). Das verzweigte Produkt **52a** stellte zwar noch das Hauptprodukt dar, aber dennoch wurde das lineare Produkt **52b** in merklichen Mengen gebildet.

Nun sollte die Auswirkung von 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe auf die Reaktivität der intermolekularen Hydroaminoalkylierung näher untersucht werden (Tabelle 8).

**Tabelle 8**: Auswirkung von 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe auf die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) mit *N*-Methylanilin (**15**).




| Nr. | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | - | 35 | 93:7 |
| 2 | 2.5 | 95 | 98:2 |
| 3 | 5 | 90 | 97:3 |
| 4 | 10 | 95 | 96:4 |
| 5 | 15 | - | - |

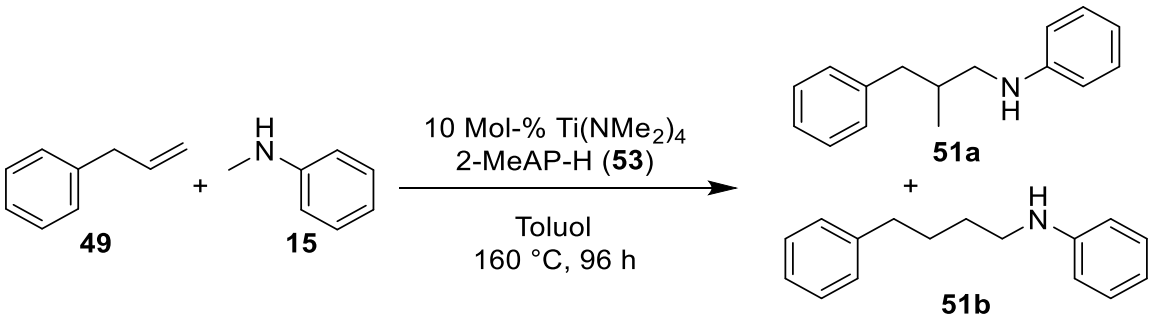
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), 1-Octen (**48**, 3.0 mmol, 337 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.1 mmol, 22 mg, 5 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**), Toluol (1.0 mL), 160 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **50a**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Hierzu wurde zunächst in einem Schenkrohr mit Magnetrührstäbchen $Ti(NMe_2)_4$ in 0.5 mL Toluol vorgelegt und dann über eine Spritze 2-MeAP-H (**53**) hinzugegeben. Das resultierende Gemisch wurde anschließend mit aufgesetztem Teflon-Stopfen in der Glove-Box über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor zunächst *N*-Methylanilin (**15**) sowie 1-Octen (**48**) und 0.5 mL Toluol hinzugegeben wurden. Im Anschluss daran wurde das Schlenkrohr gut verschlossen, aus der Glove-Box ausgeschleust und in einem Metallblock auf 160 °C für 96 h erhitzt. Wie aus Tabelle 8 ersichtlich wird, führte bereits die Zugabe von 2.5 Mol-% an 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe zu einer signifikanten Steigerung der Ausbeute von 35 % (Tabelle 8, Eintrag 1) auf 95 % (Tabelle 8, Eintrag 2).

Darüber hinaus verschob sich auch das Verhältnis der Regioisomere stärker hin zum verzweigten Produkt **50a** (von 93:7 hin zu 98:2). Ein 1:1 Verhältnis von Ti-Präkatalysator zu Ligandenvorstufe (Tabelle 8, Eintrag 3) verringerte zunächst die Gesamtausbeute an **50a** und verschlechterte zudem leicht das Isomeren-Verhältnis. Der von Kempe et al. synthetisierte Komplex **II** hingegen weist ein Metall-Liganden-Verhältnis von 1:2 auf, auch dieser wurde in situ generiert (Tabelle 8, Eintrag 4). In diesem Fall stieg die Ausbeute wieder auf 95 % an, nur die Selektivität in Bezug auf das verzweigte Produkt **50a** verschlechterte sich weiter (96:4). Ein dreifacher Überschuss an 2-MeAP-H (**53**) schien hingegen die intermolekulare Hydroaminoalkylierung gänzlich zu unterbinden (Tabelle 8, Eintrag 5).

Diese ersten erfolgreichen Ergebnisse führten zu weiteren Untersuchungen der eingesetzten Alkene, denn für die Umsetzung von 1-Octen (**48**) war ja bereits $Ind_2TiMe_2$ als hoch reaktiver und hoch regioselektiver Katalysator, der diese Umsetzung bei einer geringeren Reaktionstemperatur ausreichend katalysiert, bekannt. So wurde im Anschluss zunächst die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Allylbenzol (**49**) mit *N*-Methylanilin (**15**) eingehender untersucht (Tabelle 9).

**Tabelle 9**: Auswirkung von 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe auf die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Allylbenzol (**49**) mit *N*-Methylanilin (**15**).




| Nr. | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a/b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | - | 95 | 92:8 |
| 2 | 5 | 80 | 81:19 |
| 3 | 10 | 85[c] | 77:23 |
| 4 | 20 | 15 | 82:18 |
| 5 | 30 | 5[c] | 74:26 |

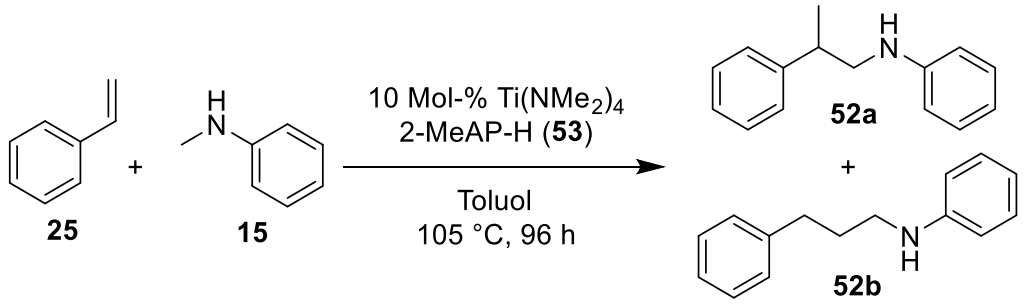
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Allylbenzol (**49**, 3.0 mmol, 355 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**) Toluol (1.0 mL), 160 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **51a**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Ausbeute an isolierten Produkten **51a** + **51b**.

Zunächst einmal wurde – um die Reproduzierbarkeit gewährleisten zu können – *N*-Methylanilin (**15**) mit Allylbenzol (**49**) unter den litertaturbekannten Bedingungen zur Reaktion gebracht (Tabelle 9, Eintrag 1).[27] So war es dann auch möglich, das entsprechende Hydroaminoalkylierungsprodukt in einer sehr guten und mit der Literatur vergleichbaren Ausbeute von 95 % nach Säulenchromatographie zu isolieren. Die Regioselektivität war klar zu Gunsten des verzweigten Produktes **51a** verschoben, Spuren des linearen Produktes **51b** konnten per GC aber beobachtet werden. Die Zugabe von 5 Mol-% 2-MeAP-H (**53**) zum Präkatalysator führte nach abgeschlossener Reaktion zu einem Einbruch in

der Ausbeute auf 80 % (Tabelle 9, Eintrag 2), wobei anzumerken ist, dass sich die Regioselektivität etwas hin zum linearen Produkt **51b** verschob (81:19). Bei einem 1:1-Verhältnis des Metalls zur Ligandenvorstufe hingegen ließ sich eine verbesserte Gesamtausbeute (Tabelle 9, Eintrag 3) beobachten. Beachtenswert hierbei ist, dass die Regioselektivität noch weiter auf 77:23 zu Gunsten von **51a** sank. Ein doppelter (Tabelle 9, Eintrag 4) oder gar dreifacher Überschuss an 2-MeAP-H (**53**, Tabelle 9, Eintrag 5) hingegen schien die intermolekulare Hydroaminoalkylierung in Teilen zu inhibieren, denn die Produkte **51a** und **51b** konnten in diesen Fällen nur noch mit Gesamtausbeuten von 15 %, respektive 5 %, erhalten werden. Allerdings blieb die Regioselektivität stets bei ungefähr 80:20 zu Gunsten des verzweigten Isomers **51a**.

Da $Ti(NMe_2)_4$ für die Reaktion von *N*-Methylanilin (**15**) mit Allylbenzol (**49**) an sich schon einen hervorragenden Katalysator darstellt, sollte im Folgenden, um den Einfluss von 2-MeAP-H (**53**) auf die intermolekulare Hydroamino-alkylierung realistisch einschätzen zu können, die entsprechende Umsetzung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) untersucht werden (Tabelle 10). Für diese Reaktion galt, dass $Ti(NMe_2)_4$ als Katalysator keine entsprechende Produktbildung ermöglichte (Tabelle 10, Eintrag 1).

**Tabelle 10**: Auswirkung von 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe auf die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**).




| Nr. | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | - | - | - |
| 2 | 5 | 15 | 26:74 |
| 3 | 10 | 55 | 39:61 |
| 4 | 20 | 10 | 23:77 |
| 5 | 30 | - | - |

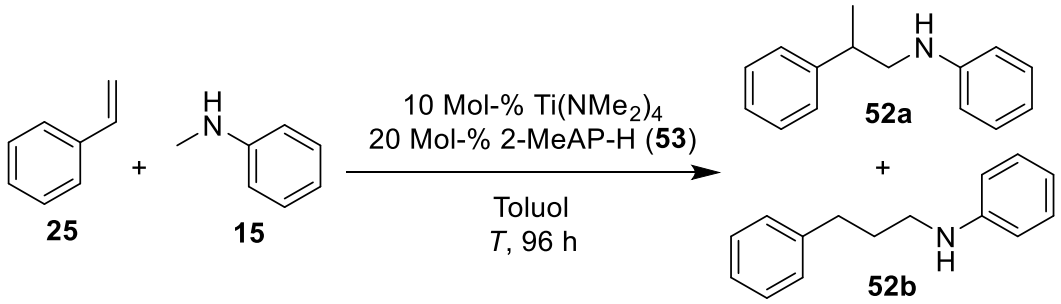
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.1 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**), Toluol (1.0 mL), 105 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Um eine Vergleichbarkeit mit den in Gegenwart von $Ind_2TiMe_2$ erzielten Ergebnissen der Hydroaminoalkylierung von **25** mit **15** gewährleisten zu können, wurden die Versuche bei 105 °C Reaktionstemperatur durchgeführt, zumal frühere Arbeiten zeigten, dass Styrol (**25**) bei 160 °C Reaktionstemperatur zur Polymerisation neigt.[46] Wie zu erwarten war, ließ sich in Gegenwart von $Ti(NMe_2)_4$ (10 Mol-%) keinerlei Produktbildung beobachten (Tabelle 10, Eintrag 1). Erfreulicherweise erwies sich bereits der Zusatz von 5 Mol-% 2-MeAP-H (**53**) zu der Präkatalysator-Lösung und anschließendes Rühren der Mischung über Nacht als effektiv genug, um nach 96 Stunden Reaktionszeit 15 % Gesamtausbeute an hydroaminoalkylierten Produkten **52a** und **52b** zu isolieren. Darüber hinaus wurde zum ersten Mal

eine Regioselektivität zu Gunsten des linearen Produktes **52b** nach GC-Analyse beobachtet (26:74). Ein anschließend untersuchtes 1:1-Verhältnis von Präkatalysator zu Ligandenvorstufe 2-MeAP-H (**53**) führte zu einer deutlichen Steigerung der Gesamtausbeute auf 55 %, wobei die Regioselektivität wieder leicht auf ungefähr 40:60 zu Gunsten von **52b** zurückging (Tabelle 10, Eintrag 3). Dieses Verhältnis ließ sich dann wieder durch ein 1:2-Verhältins von Titan zu 2-MeAP-H (**53**), wie in Komplex **II** gegeben, auf 23:77 verbessern. Allerdings brach die Ausbeute an **52a** und **52b** drastisch auf 10 % ein (Tabelle 10, Eintrag 4). Wie auch in den vorangegangen Experimenten mit 1-Octen (**48**) und Allylbenzol (**49**) bereits beobachtet, inhibierte ein dreifacher Überschuss an Ligandenvorstufe 2-MeAP-H (**53**) in Bezug auf $Ti(NMe_2)_4$ die Gesamtreaktion. So konnte keinerlei Umsatz beobachtet werden, die Edukte wurden nach Säulenchromatographie reisoliert (Tabelle 10, Eintrag 5).

Da dies die ersten Beispiele für intermolekulare Hydroaminoalkylierungen darstellten, in denen das lineare Regioisomer als Hauptprodukt gewonnen werden konnte, wurden im Anschluss Optimierungsstudien durchgeführt. Auf Grund der hervorragenden Regioselektivität von ungefähr 20:80 zu Gunsten von **52b** (Tabelle 10, Eintrag 4) und der Möglichkeit, den definierten Komplex **II** einzusetzen, wurden zunächst in situ generierte Mischungen von Ti-Präkatalysator und Ligandenvorstufe **53** im Verhältnis 1:2 näher bezüglich der Reaktionstemperatur betrachtet (Tabelle 11).

**Tabelle 11**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart des Katalysatorsystems $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**) (1:2) bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen.




| Nr. | *T* [°C] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | 110 | 15 | 35:65 |
| 2 | 120 | 9 | 47:53 |
| 3 | 130 | 20 | 33:67 |
| 4 | 140 | 41 | 34:66 |
| 5 | 150 | 45 | 42:58 |
| 6 | 160 | 10 | 40:60 |

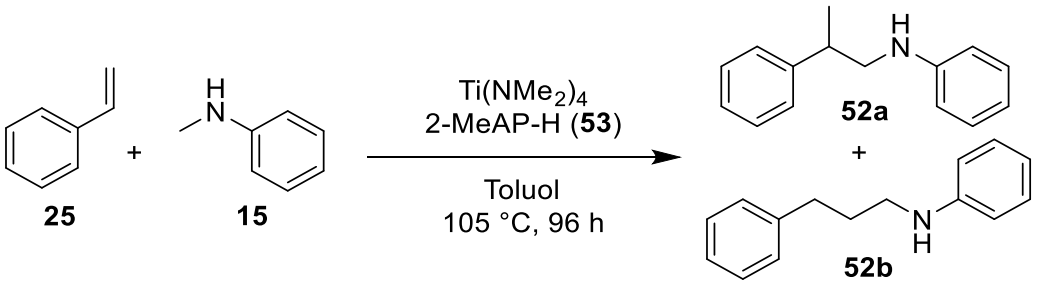
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Toluol (1.0 mL), *T*, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Auffällig ist zunächst, dass eine Erhöhung der Reaktionstemperatur um 5 °C zwar eine Steigerung der Gesamtausbeute an **52a** und **52b** von 10 % auf 15 % zur Folge hatte, sich allerdings die Regioselektivität verschlechterte von 23:77 bei 105 °C auf 35:65 zu Gunsten von **52b** bei 110 °C (Tabelle 11, Eintrag 1). Diese Verminderung der Regioselektivität ließ sich auch bei den weiteren untersuchten Temperaturen feststellen. Bei *T* = 120 °C sank nicht nur die Gesamtausbeute drastisch auf 9 % nach Säulenchromatographie, sondern es wurden die beiden Regioisomere **52a** und **52b** in einem Verhältnis von fast 1:1 gebildet. Erst die Erhöhung um 10 °C bzw. 20 °C führte wieder zu einer verbesserten Regioselektivität bezogen auf **52b** (33:67 bzw. 34:66, Tabelle

11, Einträge 3 und 4), wobei bei 140 °C die bessere Gesamtausbeute von 41 % erreicht wurde. Steigerung der Reaktionstemperatur auf 150 °C (Tabelle 11, Eintrag 5) führte zwar zur besten, mit diesem Verhältnis an Präkatalysator und Ligandenvorstufe **53** erreichten Ausbeute, allerdings bildeten sich beide Regioisomere **52a** und **52b** wieder in einem Verhältnis von nahezu 1:1. Anzumerken bleibt an dieser Stelle, dass bei den bis dahin untersuchten Reaktionstemperaturen keinerlei Polymerisation an Styrol (**25**) beobachtet wurde, da unverbrauchtes Styrol (**25**) bei der Aufreinigung durch Säulenchromatographie stets reisoliert werden konnte. Erst bei 160 °C als Reaktionstemperatur konnte eine Oligomerisierung des Alkens beobachtet werden – die Innenwände des Schlenkrohres waren dann von einer harzartigen Schicht überzogen. Dies erklärte dann auch die stark verminderte Ausbeute (Tabelle 11, Eintrag 6), wobei sich in diesem Versuch gemäß GC-Analyse das lineare Produkt **52b** vermehrt ausbildete (40:60).

Da die Optimierung der Reaktionstemperatur nicht zur erwünschten Steigerung der Gesamtausbeute bei gleichbleibend guter Regioselektivität von 30:70 zu Gunsten von **52b** geführt hatte, wurde im Anschluss die Katalysatorladung untersucht (Tabelle 12). De facto waren die vorausgegangenen Versuche in Gegenwart von 10 Mol-% Katalysator durchgeführt worden, sodass eine Steigerung der Menge an effektivem Katalysator folglich auch die Gesamtausbeute steigern könnte.

**Tabelle 12**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart des Katalysatorsystems $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**) im Verhältnis 1:2 bei unterschiedlicher Gesamtkatalysatorladung.




| Nr. | $Ti(NMe_2)_4$ [Mol-%] | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 10 | 20 | 10 | 23:77 |
| 2 | 12 | 24 | 61 | 32:68 |
| 3 | 15 | 30 | 71 | 30:70 |
| 4 | 20 | 40 | 73 | 38:62 |
| 5 | 25 | 50 | 74 | 35:65 |
| 6 | 30 | 60 | 94 | 36:64 |

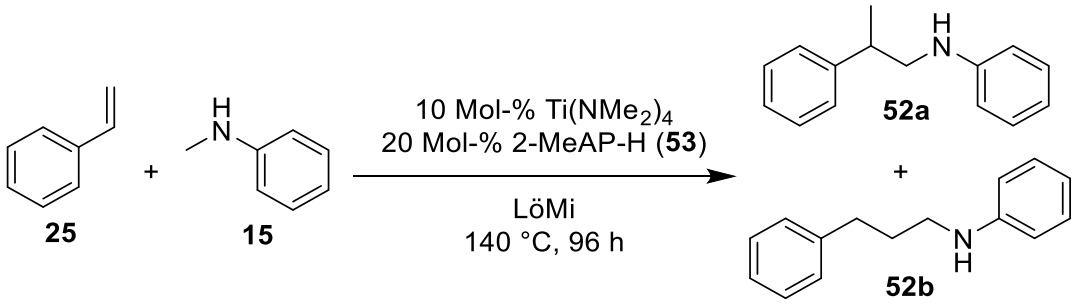
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$, 2-MeAP-H (**53**), Toluol (1.0 mL), 105 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Im Vergleich zu einer Gesamtkatalysatorladung von 10 Mol-% (Tabelle 12, Eintrag 1) konnte die Gesamtausbeute unter Verwendung von insgesamt 12 Mol-% an effektivem Katalysator schon deutlich auf 61 % verbessert werden (Tabelle 12, Eintrag 2). Hierbei ist jedoch nicht auszuschließen, dass etwaige äußere Umstände, wie Restfeuchte im Schlenkrohr, neue Charge an Edukten etc., das Ergebnis aus Eintrag 1 verfälscht haben könnten, da eine so deutliche Umsatzsteigerung bei nur geringer Änderung der Gesamtkatalysatorkonzentration verwunderlich ist. Wie zu erwarten war, stieg die Ausbeute mit steigender Katalysatorladung drastisch bis auf 94 %

Gesamtausbeute an **52a** und **52b** bei einer Reaktionstemperatur von 105 °C an (Tabelle 12, Einträge 3-6). Jedoch konnte in keinem dieser Fälle noch einmal eine solche hervorragende und sehr deutliche Regioselektivität zu Gunsten von **52b** erreicht werden. Da eine hohe Katalysatorladung ökonomisch gesehen nicht von Vorteil ist und auch die Regioselektivität in diesem Rahmen nicht noch einmal so erreicht wurde, wurden alle folgenden Versuche mit einer effektiven Gesamtkatalysatorladung von 10 Mol-% durchgeführt.

Eine weitere Möglichkeit, Reaktionen zu optimieren, besteht meistens in der Wahl des Reaktionsmediums, so dass sich eine Versuchsreihe zur Untersuchung des Lösungsmittels anbot. Zwar wurde weiterhin das 1:2-Verhältnis von Ti-Präkatalysator und Ligandenvorstufe 2-MeAP-H (**53**) in der Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) betrachtet, jedoch auf Grund der verbesserten Gesamtausbeute von 41 % und einer guten Regioselektivität von 34:66 zu Gunsten des linearen Produktes fand in diesen Experimenten eine Reaktionstemperatur von 140 °C Anwendung (Tabelle 13).

**Tabelle 13**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart des Katalysatorsystems $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**) im Verhältnis 1:2 in unterschiedlichen Reaktionsmedien.




| Nr. | LöMi | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | Toluol | 41 | 34:66 |
| 2 | *p*-Xylol | 29 | 36:64 |
| 3 | Mesitylen | 48 | 32:68 |
| 4 | Styrol | 46[c] | 34:66 |
| 5 | THF | 6 | 57:43 |
| 6 | 1,4-Dioxan | 38 | 43:57 |
| 7 | Diphenylether | 43 | 33:67 |
| 8 | 4-Chlortoluol | 7 | 45:55 |
| 9 | Chlorbenzol | 13 | 40:60 |
| 10 | Hexan (Isomerengemisch) | 76 | 34:66 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), LöMi (1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Styrol wurde im Überschuss eingesetzt (1 mL).

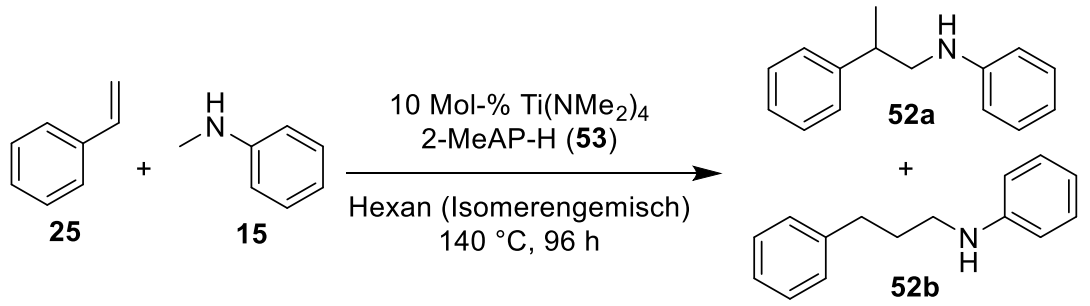
So wurden in diesen Versuchen unterschiedliche aprotisch-polare bzw. apolare Lösungsmittel getestet, wobei die Lösungsmittelmenge stets auf 0.5 mL zum Vorrühren des Katalysatorsystems beschränkt blieb und dann,

nach Zugabe der Edukte auf 1 mL erhöht wurde. Im Vergleich zu Toluol als Lösungsmittel (Tabelle 13, Eintrag 1) fällt zunächst auf, dass unter Verwendung von *p*-Xylol die Ausbeute sinkt (Tabelle 13, Eintrag 2), wohingegen Mesitylen als Reaktionsmedium wieder zu einer signifikanten Erhöhung der Gesamtausbeute führt (Tabelle 13, Eintrag 3). Ein deutlicher Überschuss an Styrol (**25**) führte nur zu einer geringen Steigerung der Gesamtausbeute auf 46 % (Tabelle 13, Eintrag 4). In allen diesen vier Experimenten zeigten sich die Regioselektivitäten gemäß GC-Analyse zu Gunsten von **52b** in einem Bereich von 32:68 bis 36:64. Erst der Wechsel des Lösungsmittels hin zu THF änderte das Verhältnis der Isomere, wenn auch nur leicht, zu Gunsten des verzweigten Produktes **52a** (57:43), bei einer schlechten Gesamtausbeute von 6 % (Tabelle 13, Eintrag 5). Unter Verwendung weiterer Ether als Reaktionsmedien stieg mit steigender Größe des Substituenten an der Ether-Gruppe interessanterweise nicht nur die Gesamtausbeute (Tabelle 13, Einträge 6 und 7, 1,4-Dioxan: 38 %, Diphenylether: 43 %), sondern auch die Regioselektivität hin zum linearen Produkt. Halogenierte Lösungsmittel wurden nur bedingt toleriert, wie die Ergebnisse in Tabelle 13, Einträge 8 und 9, belegen. Weder mit 4-Chlortoluol noch mit Chlorbenzol als Reaktionsmedien wurden gute Gesamtausbeuten, geschweige denn gute Regioselektivitäten erreicht. Dieser Einfluss halogenierter Lösungsmittel auf die Ausbeute bei Umsetzung von Styrol in der Ti-katalysierten Hydroaminoalkylierung wurde bereits früher im Arbeitskreis Doye beobachtet.[47] Der Wechsel zu einem apolar-aprotischen Lösungsmittel wie Hexan, als Isomerengemisch eingesetzt, hingegen führte zu einer deutlichen Reaktivitätssteigerung des untersuchten Katalysatorsystems, die sich in einer signifikanten Steigerung der Gesamtausbeute an **52a** und **52b** auf 76 % äußerte (Tabelle 13, Eintrag 10). Auch die Regioselektivität war in diesem Fall wieder klar zu Gunsten des linearen Produktes **52b** verschoben (34:66).

Da die Wahl des Lösungsmittels sowohl auf die Ausbeute als auch auf die Regioselektivität der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) einen starken Einfluss zu haben schien, wurde nun noch einmal das Präkatalysator-Ligandenvorstufen-Verhältnis näher untersucht (Tabelle 14), in diesem Fall nun mit Hexan als Reaktionsmedium,

bei gesteigerter Temperatur von 140 °C in einem verschlossenen Schlenkrohr und bei einer Reaktionszeit von 96 h. Die Mischung aus $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**) wurde zunächst, wie oben bereits erläutert, über Nacht bei Raumtemperatur in der Glove-Box vorgerührt.

**Tabelle 14**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart verschiedener Verhältnisse von Ti-Präkatalysator und 2-MeAP-H (**53**).




| Nr. | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | 10 | 79 | 32:68 |
| 2 | 20 | 76 | 34:66 |
| 3 | 30 | - | - |

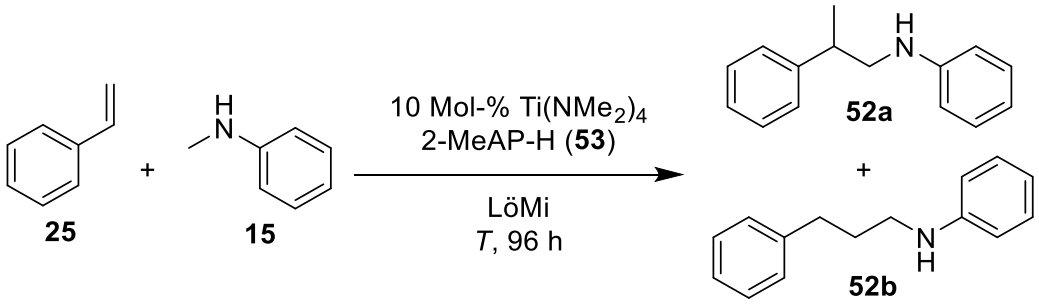
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Neben dem bereits erwähnten Ergebnis, erzielt in Gegenwart eines 1:2 Verhältnisses von Ti zu Ligandenvorstufe **53** (Tabelle 14, Eintrag 2), konnte durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 140 °C und Wechsel des Lösungsmittels hin zu Hexan auch die Ausbeute des Versuches unter Katalyse von 10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$ und 10 Mol-% 2-MeAP-H (**53**) deutlich erhöht werden, von vormals 55 % bei 105 °C (Tabelle 10, Eintrag 3) hin zu 79 % bei 140 °C (Tabelle 14, Eintrag 1). Darüber hinaus verbesserte sich in diesem Fall auch die Regioselektivität von ca. 40:60 (Tabelle 10, Eintrag 3) auf 32:68 (Tabelle 14, Eintrag 1). Wie bereits oben ausgeführt, führte ein dreifacher Überschuss

der Ligandenvorstufe **53** auch unter diesen Reaktionsbedingungen zur Inhibierung der gewünschten Hydroaminoalkylierung (Tabelle 14, Eintrag 3).

Um sichergehen zu können, dass sowohl $Ti(NMe_2)_4$ als auch das 1:1-Verhältnis bestehend aus Präkatalysator und Ligandenvorstufe **53** nicht entsprechende Lösungsmittelabhängigkeiten zeigten oder unter der erhöhten Reaktionstemperatur die Reaktion doch noch katalysierten, wurden noch einmal Versuche mit Toluol als Lösungsmittel und bei 140 °C Reaktionstemperatur angestrengt. Die in Tabelle 15 dargestellten Ergebnisse sind der Vollständigkeit und Vergleichbarkeit halber noch um die bereits ausgeführten Beobachtungen ergänzt.

**Tabelle 15**: Optimierte Reaktionsbedingungen für die Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart des Katalysatorsystems $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**).

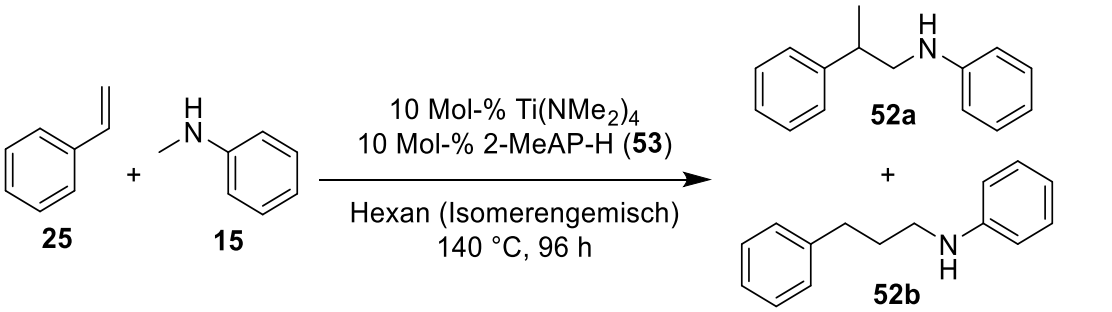



| Nr. | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | LöMi | *T* [°C] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a/b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | - | Toluol | 140 | 11 | 39:61 |
| 2 | 10 | Toluol | 140 | 78 | 46:54 |
| 3 | 20 | Toluol | 140 | 41 | 34:66 |
| 4 | - | Hexan (Isomerengemisch) | 140 | 6 | 42:58 |
| 5 | 10 | Hexan (Isomerengemisch) | 140 | 79 | 32:68 |
| 6 | 20 | Hexan (Isomerengemisch) | 140 | 76 | 34:66 |

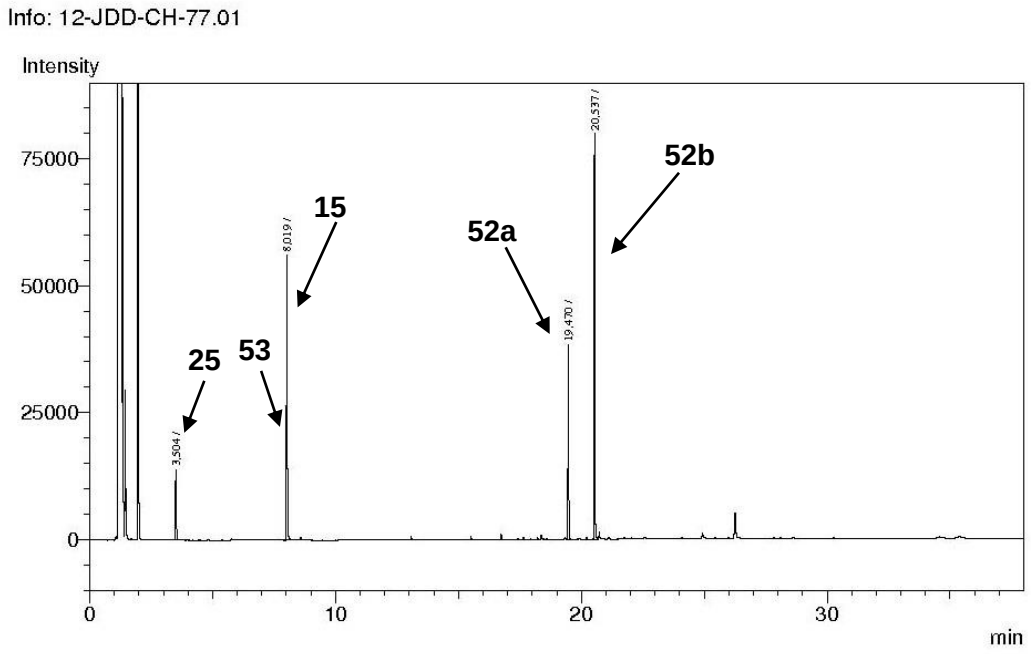
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22 mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), LöMi (1.0 mL), *T*, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

So zeigte sich, dass der Präkatalysator $Ti(NMe_2)_4$ in Abwesenheit von 2-MeAP-H (**53**) bei 140 °C Reaktionstemperatur in Toluol wie auch in Hexan (Tabelle 15, Einträge 1 und 4) zwar eine gewisse Aktivität in der Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) aufwies (Gesamtausbeute an **52a** und **52b**: 11 %, 6 % respektive), die erreichten Ergebnisse bewegen sich aber bei weitem nicht im Rahmen der unter Zusatz

von 2-MeAP-H (**53**) erzielten Ergebnisse. Interessanterweise zeigte das 1:1-Verhältnis von $Ti(NMe_2)_4$ zu Ligandenvorstufe **53** bei 140 °C in Toluol eine Ausbeute von 78 %, vergleichbar mit der Gesamtausbeute, die in Hexan erreicht wurde (Tabelle 15, Einträge 2 und 5). Allerdings ließ sich durch GC-Analyse in diesem Fall ein nahezu 1:1-Verhältnis der beiden Regioisomere feststellen, so dass diese Bedingungen keine sinnvolle Alternative darstellten. Insgesamt betrachtet ließ sich feststellen, dass die Verwendung von 10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$ und 20 Mol-% 2-MeAP-H (**53**) zumeist zu einer besseren Regioselektivität zu Gunsten von **52b** führte, jedoch die Gesamtausbeute hierbei schlechter ausfiel. Auch führte eine steigende Reaktionstemperatur zwar zu verbesserter Ausbeute, allerdings auch zu einer Einbuße in Bezug auf die Regioselektivität. Nichtsdestotrotz fanden für weitere Versuche (s. Kapitel 5.3) als optimierte Reaktionsbedingungen 10 Mol-% Gesamtkatalysatorladung, 140 °C Reaktionstemperatur, 96 Stunden Reaktionslaufzeit in Hexan Anwendung. Um an dieser Stelle einmal die GC-Analyse zur Zuordnung der Regioisomere zu zeigen, ist ein GC dargestellt, das dem Versuch aus Tabelle 15, Eintrag 5 entspricht (Abb. 2).




79 % Gesamtausbeute (**52a** + **52b**)
**52a**/**52b** = 32:68



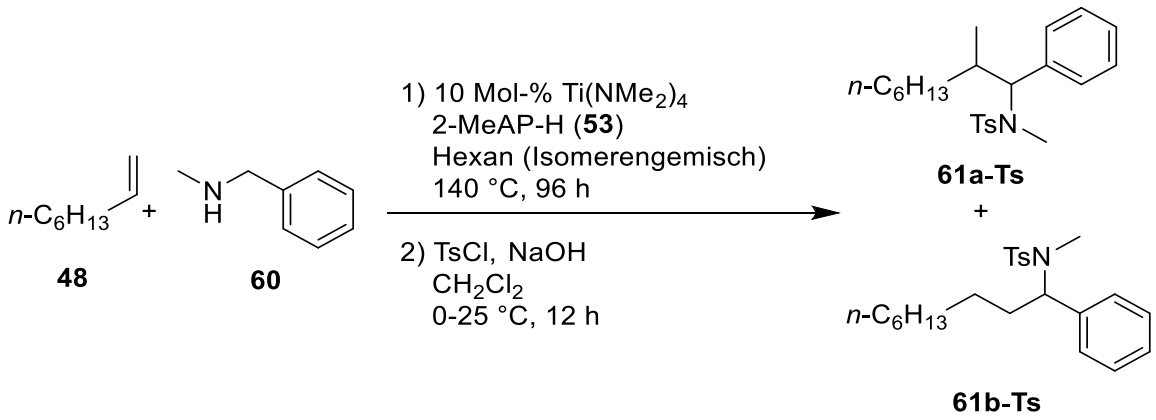

| Peak# | Ret.Time | Area | Area% | Height | Height% |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3,504 | 36368 | 8,6636 | 13827 | 7,4200 |
| 2 | 8,019 | 133729 | 31,8568 | 55587 | 29,8290 |
| 3 | 19,470 | 80651 | 19,2126 | 37610 | 20,1819 |
| 4 | 20,537 | 169034 | 40,2671 | 79329 | 42,5691 |
| Total | | 419782 | 100,0000 | 186353 | 100,0000 |

**Abb. 2**: Repräsentatives Gaschromatogramm zur Bestimmung des Regioisomerenverhältnisses, Probe entnommen aus der rohen Reaktionsmischung.

Wie der Abbildung 2 entnommen werden kann, sind die Regioisomere **52a** und **52b** im Gaschromatogramm bei einer Retentionszeit von 19.5 Minuten bzw. 20.5 Minuten zu beobachten. Dies wurde durch Einspritzen der einzelnen Regioisomere nach säulenchromatographischer Trennung verifiziert. Das Regioisomerenverhältnis ergibt sich, da es sich bei **52a** und **52b** um Regioisomere mit entsprechend gleicher Summenformel handelt, aus dem Verhältnis der Peakflächen zueinander.

Nachdem sich 2-MeAP-H (**53**) als effektive Ligandenvorstufe für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen erwiesen hatte, wurde im Folgenden noch versucht, *N*-Benzylmethylamin (**60**) erfolgreich in dieser Reaktion umzusetzen (Tabelle 16), bislang war ja die intermolekulare Hydroaminoalkylierung auf *N*-arylierte sekundäre Amine beschränkt.[33]

**Tabelle 16**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**).




| Nr. | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | - | 13 | 98:2 |
| 2 | 10 | 97 | 96:4 |
| 3 | 20 | 8 | 95:5 |

[a] Reaktionsbedingungen: 1) *N*-Benzylmethylamin (**60**, 2.0 mmol, 242 mg), 1-Octen (**48**, 3.0 mmol, 337 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22 mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Die Produkte wurden als Tosylamide isoliert und die Gesamtausbeute ergibt sich aus der Gesamtmenge an isoliertem, tosyliertem Produkt **61a**-**Ts**. [b] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie.

Erfreulicherweise konnte bei diesen Versuchen festgestellt werden, dass der Zusatz von 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe auch diese Reaktion positiv beeinflusst, wobei das Hydroaminoalkylierungsprodukt **61a**-**Ts** mit einer Ausbeute von 97 % nach Überführung in das entsprechende Tosylamid zwecks besserer säulenchromatographischer Aufarbeitung erhalten werden konnte (Tabelle 16, Eintrag 2). Der Einsatz des Präkatalysators $Ti(NMe_2)_4$ allein wie auch des 1:2-Verhältnisses von $Ti(NMe_2)_4$ und Ligandenvorstufe **53** führte nicht zu einer solch hohen Ausbeute (Tabelle 16, Einträge 1 und 3). In allen Fällen und wie auch schon bei Umsetzungen von 1-Octen (**48**) mit

*N*-Methylanilin (**15**) beobachtet lag das Verhältnis der Regioisomere stark auf Seite des verzweigten Produktes **61a**.

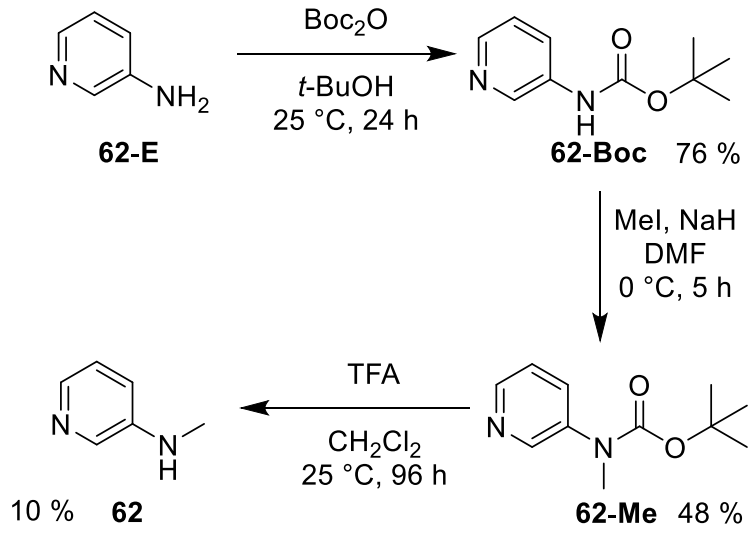
Da die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen mit Dialkylaminen bislang so nicht möglich war, bestätigte sich einmal mehr, dass Aminopyridine eine für C-H-Aktivierungen und darauf aufbauende Prozesse sehr interessante Klasse an Ligandenvorstufen darstellen. Daher wurden im Folgenden unterschiedlich substituierte Aminopyridine sowie ein breites Spektrum an Edukten für die inter- sowie die intramolekulare Hydroamnioalkylierung synthetisiert, um diese Klasse an Ligandenvorstufen testen zu können.

# 4 Synthese der Ausgangsmaterialien

## 4.1 Synthese der Ligandenvorstufen

### 4.1.1 Aminopyridine

Da sich 2-(Alkylamino)pyridine nicht als potentielle Edukte für die Hydroaminoalkylierung von Alkenen herausstellten (s. Kapitel 3. Vorversuche), sollte zunächst versucht werden, die entsprechenden 3- und 4-(Alkylamino)pyridine zu synthetisieren. Durch Verschiebung des Pyridin-N-Atoms sollte eine mögliche Wechselwirkung mit dem Metallzentrum verhindert werden. Zur Darstellung des 3-(Methylamino)pyridins (**62**) wurde zunächst eine literaturbekannte Vorschrift verwendet (Schema 26).[48]

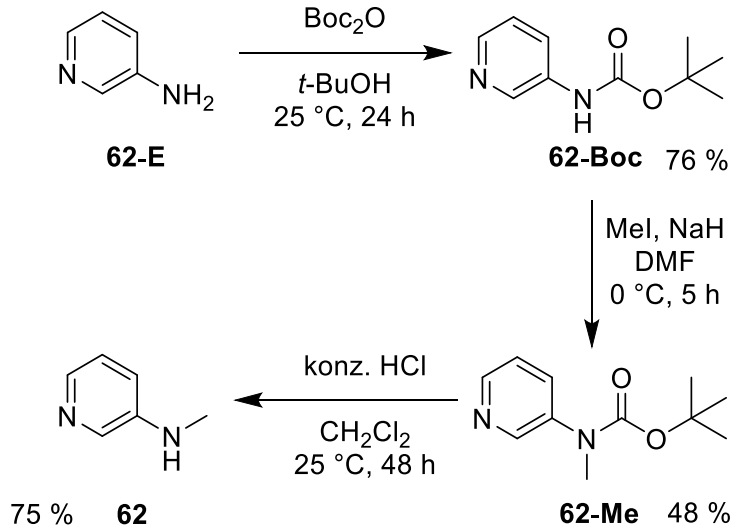



**Schema 26**: Darstellung von 3-(Methylamino)pyridin (**62**) nach Lowary et al.[48]

Bei dieser Syntheseroute ausgehend von kommerziell erhältlichen Aminopyridinen wurde zunächst die Aminofunktionalität mit Di-*tert*-butyldicarbonat (im Folgenden: $Boc_2O$) in *tert*-Butanol bei Raumtemperatur geschützt, um bei der anschließenden Alkylierung eine mehrfache Alkylierung des Stickstoffes zu verhindern. So konnte auch **62**-**Boc** nach Umkristallisation aus Ethanol als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 76 % erhalten werden. Die anschließende Alkylierung des Carbamats **62**-**Boc** mit Methyliodid unter Zugabe von Natriumhydrid als Base in DMF verlief mit einer guten Ausbeute von 48 % an **62**-**Me**, das nach

Säulenchromatographie als gelbes Öl erhalten wurde. Die Entschützung der Aminogruppe wurde wie in der Literatur beschrieben mit Trifluoressigsäure (im Folgenden: TFA) in Dichlormethan durchgeführt.[48] Allerdings konnte nach der in der Literatur angegebenen Reaktionszeit von 20 Stunden kein Umsatz gemäß GC-Analyse festgestellt werden. Auch eine weitere GC-Kontrolle nach 96 Stunden zeigte nur eine minimale Produktbildung an **62**, es ergab sich nach Säulenchromatographie eine Gesamtausbeute von nur 10 % an **62** (Schema 26).

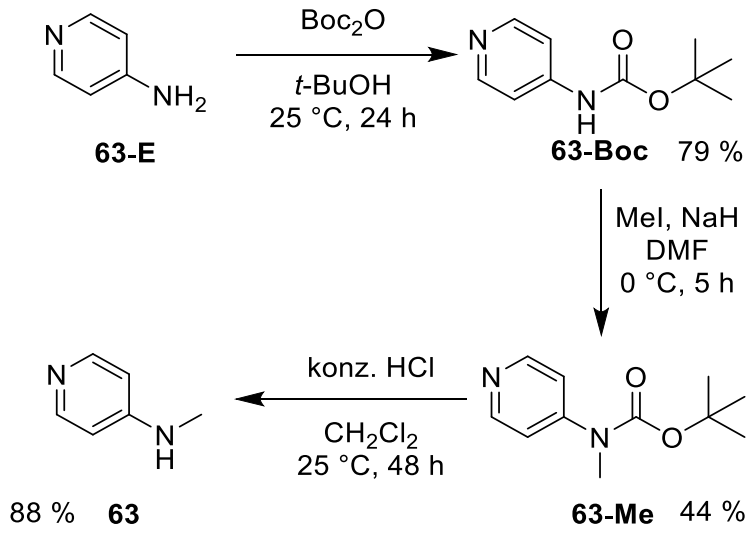
Um dennoch ausreichend 3-(Methylamino)pyridin (**62**) für entsprechende Hydroaminoalkylierungsversuche zu erhalten wurde die finale Synthesestufe mit konzentrierter Salzsäure in Dichlormethan durchgeführt (Schema 27).




**Schema 27**: Darstellung von 3-(Methylamino)pyridin (**62**) durch Entschützen mittels konzentrierter Salzsäure.

So konnte im letzten Schritt nach einer Reaktionslaufzeit von 48 Stunden gemäß GC-Analyse ein guter Umsatz an Carbamat **62**-**Me** festgestellt werden, so dass 3-(Methylamino)pyridin (**62**) schließlich mit einer Ausbeute von 75 % erhalten werden konnte.

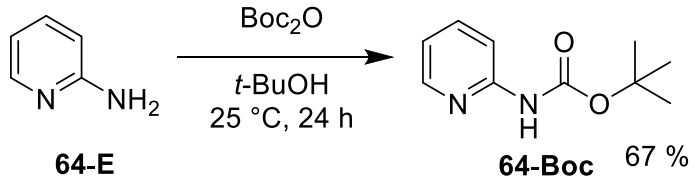
Die so verwendeten Reaktionsbedingungen fanden im Folgenden Anwendung zur Synthese des 4-(Methylamino)pyridins (**63**, Schema 28).




**Schema 28**: Darstellung von 4-(Methylamino)pyridin (**63**).

Ähnlich der Darstellung des 3-(Methylamino)pyridins (**62**) konnte 4-Aminopyridin (**63**-**E**) erfolgreich mit $Boc_2O$ zum Carbamat **63**-**Boc** umgesetzt werden (Schema 28, 79 %). Nach Alkylierung mit Methyliodid (44 %) wurde dann **63**-**Me** mit einer sehr guten Ausbeute von 88 % schließlich entschützt und **63** als gelbes Öl erhalten.

Diese dreistufige Synthese sollte auch Anwendung finden zur Darstellung von unterschiedlich substituierten 2-(Alkylamino)pyridinen. Hierzu wurde zunächst kommerziell erhältliches 2-Aminopyridin (**64**-**E**) mit $Boc_2O$ zum entsprechenden Carbamat **64**-**Boc** umgesetzt (Schema 29).

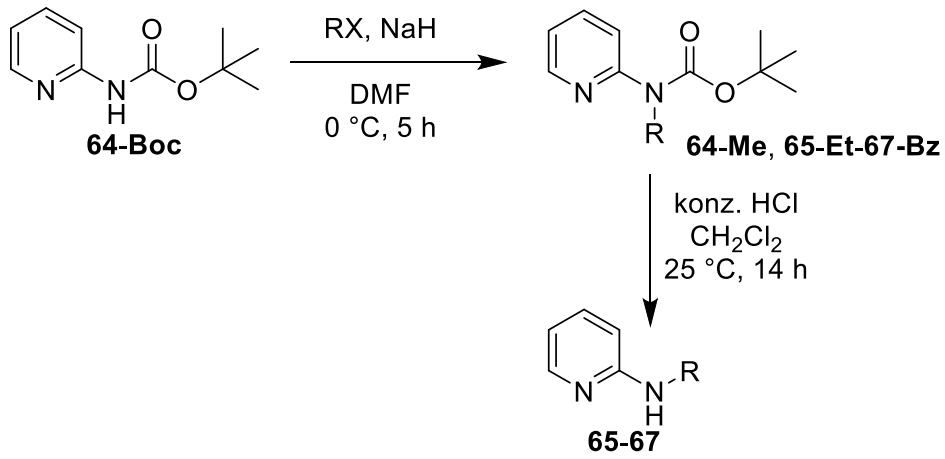



**Schema 29**: Schützung von 2-Aminopyridin (**64**-**E**) mit $Boc_2O$ zum Carbamat **64**-**Boc**.

So wurde **64**-**Boc** nach Säulenchromatographie als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 67 % erhalten. Leider führte die in der Literatur beschriebene Umkristallisation aus heißem 2-Propanol nicht zu den beschriebenen farblosen, nadelartigen Kristallen,[48] es wurde im Gegenteil stets nur ein hochviskoses Öl zurückbehalten.

Ausgehend von **64**-**Boc** konnten gemäß des vorgestellten Syntheseprotokolls unterschiedlich alkylsubstituierte Aminoyridine dargestellt werden (Tabelle 17).

**Tabelle 17**: Darstellung verschiedener 2-(Alkylamino)pyridine.



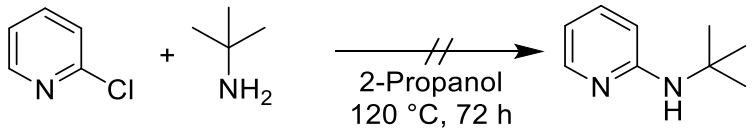

| Nr. | RX | Ausbeute [%][a] | Ausbeute [%][a] |
|---|---|---|---|
| 1 | $CH_3I$ | 71 | - |
| | | (**64**-**Me**) | |
| 2 | $CH_3CH_2I$ | 83 | 75 |
| | | (**65**-**Et**) | (**65**) |
| 3 | $(CH_3)_2CHI$ | 64 | 87 |
| | | (**66**-**iPr**) | (**66**) |
| 4 | $PhCH_2Br$ | 88 | 97 |
| | | (**67**-**Bz**) | (**67**) |
| 5 | PhI | Spuren | - |
| | | (**68**-**Ph**) | |

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

2-MeAP-H (**53**) ließ sich über diese Syntheseroute leider nicht darstellen (Tabelle 17, Eintrag 1), so konnte lediglich das entsprechende Carbamat **64**-**Me** erfolgreich mit einer Ausbeute von 71 % nach Säulenchromatographie erhalten werden. Allerdings führte die entsprechende Entschützung mit konzentrierter Salzsäure zur Zersetzung. Im GC konnten weder Edukt noch Produkt wieder detektiert werden. Da **53** allerdings kommerziell erhältlich ist, wurden keine weiteren Versuche diesbezüglich angestrengt. Erfreulicherweise konnten hingegen die ethyl- sowie isopropylsubstituierten 2-Aminopyridine **65**

und **66** in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden (Tabelle 17, Einträge 2 und 3). Im Vergleich hierzu verliefen die entsprechende Alkylierung von **64**-**Boc** mit Benzylbromid und die anschließende Entschützung zu **67** am erfolgreichsten (Tabelle 17, Eintrag 4). Jedoch war es nicht möglich **64**-**Boc** mit Phenyliodid zu substituieren. Nach Alkylierung konnten Spuren von **68**-**Ph** im GC beobachtet werden (Tabelle 17, Eintrag 5). Folglich wurde nach einer weiteren Synthesemethode gesucht, die später in diesem Kapitel noch vorgestellt werden soll.

Um den sterischen Einfluss der 2-(Alkylamino)pyridine als Ligandenvorstufen auf die Hydroaminoalkylierung abschätzen zu können, war es unabdingbar, auch 2-(*tert*-Butylamino)pyridin (**71**) darzustellen. Allerdings war es nicht möglich **71** über die vorgestellte Syntheseroute darzustellen, da unter den stark basischen Bedingungen *tert*-Butylbromid eine Eliminierungsreaktion mit Natriumhydrid einging.[49] Folglich wurde in der Literatur nach alternativen Synthesewegen gesucht. Eine solche, an die Literatur angelehnte Route ist die direkte Umsetzung von 2-Chlorpyridin (**69**) mit *tert*-Butylamin (**70**) in einem mit Teflonstopfen verschlossenen Schlenkrohr (Schema 30).[50]

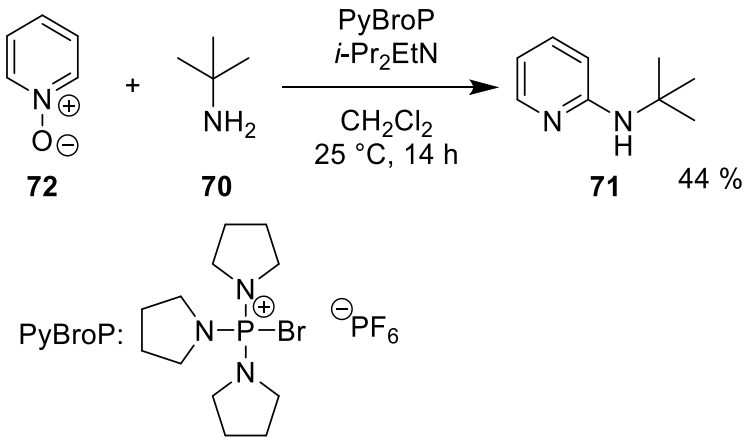



**69** **70** **71**

**Schema 30**: Versuchte nucleophile Substitution von 2-Chlorpyridin (**69**) durch *tert*-Butylamin (**70**).[50]

Leider gelang diese Reaktion auch nach 72 Stunden Reaktionszeit nicht, es konnte lediglich 2-Chlorpyridin (**69**) reisoliert werden.

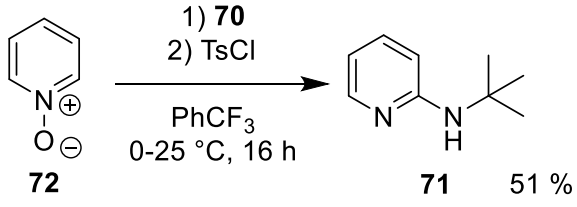
2010 wurde von Wei et al. eine Umsetzung von Pyridin-*N*-oxid (**72**) mit *tert*-Butylamin (**70**) in Gegenwart von Bromtripyrrolidinylphosphonium-hexafluorophosphat (im Folgenden: PyBroP) vorgestellt (Schema 31).[51]




**Schema 31**: Darstellung von 2-(*tert*-Butylamino)pyridin (**71**) ausgehend von Pyridin-*N*-oxid (**72**) und *tert*-Butylamin (**70**).[51]

PyBroP ist zum einen ein für sterisch anspruchsvolle Reaktanden sehr wirksames Peptid-Kupplungsreagenz,[52] zum anderen ein in der Pd/Cu-katalysierten direkten, dehydratisierenden Kreuzkupplung von Heterocyclen mit Alkinen einsetzbares Additiv.[53] Im vorgestellten Experiment ermöglichte das Reagenz in Gegenwart der Hünig-Base Diisopropylethylamin die direkte Arylierung des *tert*-Butylamins (**70**) mit einer akzeptablen Ausbeute von 44 % an **71**.

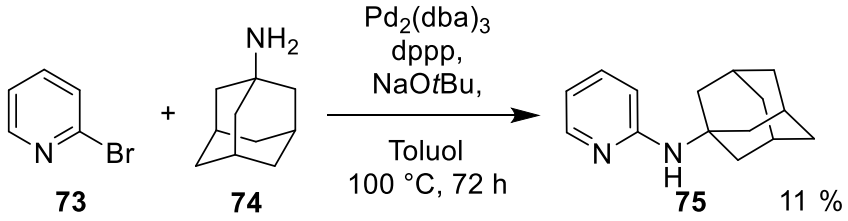
Allerdings musste bedacht werden, dass PyBroP einen nicht unbedeutenden Kostenfaktor (Sigma-Aldrich: 35.00 €/g) darstellt, so dass auf eine alternative Syntheseroute ausgewichen wurde. Davies et al. zeigten 2007, dass eine Eintopfsynthese zur Darstellung von in 2-Position substituierten Aminopyridinen ausgehend von Pyridin-*N*-oxid (**72**) mit Reagenzien wie TsCl möglich ist.[54] Hierbei wird zunächst die Sauerstofffunktionalität mit TsCl aktiviert, so dass die 2-Postition des Pyridins gegenüber einer nucleophilen Addition durch z. B. *tert*-Butylamin (**70**) anfälliger wird (Schema 32).




**Schema 32**: Umsetzung von Pyridin-*N*-oxid (**72**) mit *tert*-Butylamin (**70**) unter Verwendung von TsCl.[54]

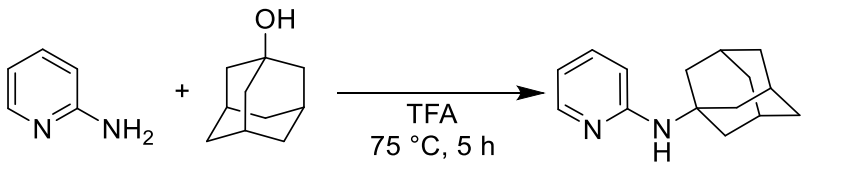
Über diesen Weg konnte 2-(*tert*-Butylamino)pyridin (**71**) in 51 % Ausbeute dargestellt werden. Die relativ geringe Ausbeute lässt sich dadurch erklären, dass zusätzlich noch tosyliertes *tert*-Butylamin beobachtet werden konnte. Da es sich um ein Eintopfverfahren handelt und *tert*-Butylamin (**70**) nicht nur als Reagenz, sondern auch als Base in dieser Reaktion reagiert, ist es selbsterklärend, dass, wenn ein Teil des Amins **70** als Tosylamid abgefangen wird, dieses der Reaktion nicht mehr zur Verfügung steht. Wie in der Literatur bereits beschrieben,[54] ließ sich hingegen kein in 4-Position substituiertes Aminopyridin isolieren. Dieser Weg stellt somit eine kostengünstigere Variante zu dem oben beschriebenen Weg in Gegenwart des Phosphoniumsalzes dar.

Zur weiteren Erhöhung des sterischen Anspruches am Amin-Stickstoff der Aminopyridine wurden im Folgenden Experimente zur Synthese von Adamantylaminopyridinen durchgeführt. Zunächst sollte in einer Buchwald-Hartwig-Kupplung 2-Brompyridin (**73**) mit 1-Adamantylamin (**74**) umgesetzt werden (Schema 33).[55]




**Schema 33**: Buchwald-Hartwig-Kupplung zur Synthese von 2-(Amino-1-adamantyl)pyridin (**75**).[55]

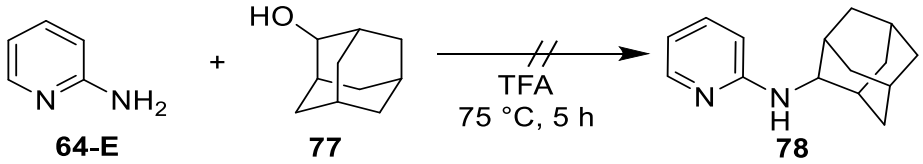
Unter Verwendung von Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) [im Folgenden: $Pd_2(dba_3)$] und 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (im Folgenden: dppp) als Katalysator bzw. Ligand für die Kreuzkupplung konnte so nach einer Reaktionslaufzeit von 72 Stunden bei einer Reaktionstemperatur von 100 °C **75** mit einer, verglichen mit der Literatur (60 %), sehr geringen Ausbeute von 11 % erhalten werden. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die Edukte **73** und **74** nicht vor dem entsprechenden Experiment entgast worden sind, dies jedoch für erfolgreiche Kreuzkupplungsreaktionen durchaus erforderlich ist. Um dennoch 2-(Amino-1-adamantyl)pyridin (**75**) synthetisieren zu können wurde der Literatur noch eine weitere Reaktion entnommen (Schema 34).[56]




**64-E** **76** **75** 32 %

**Schema 34**: Umsetzung von 2-Aminopyridin (**64**-**E**) mit 1-Adamantol (**76**) zu 2-(Amino-1-adamantyl)pyridin (**75**).[56]

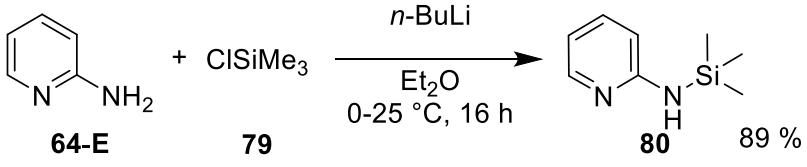
Hierbei wird 1-Adamantol (**76**) in refluxierender TFA zunächst in das entsprechende Kation überführt, bevor es von dem in saurem Medium am Pyridin-N protonierten 2-Aminopyridin über die Aminogruppe abgefangen wird. So ließ sich schließlich **75** mit einer Gesamtausbeute von 32 % nach Umkristallisation aus einem Ethanol-Wasser-Gemisch (2:1) als kristalliner Feststoff erhalten. Leider gelang die analoge Synthese ausgehend von 2-Adamantol nicht (Schema 35).




**64-E** **77** **78**

**Schema 35**: Versuchte Umsetzung von 2-Aminopyridin (**64**-**E**) mit 2-Adamantol (**77**) zu 2-(Amino-2-adamantyl)pyridin (**78**).

Die Substitution der Methyl-Gruppe am Amino-Stickstoff durch eine Trimethylsilylgruppe sollte Aufschluss über das Bindungsverhalten von Ligandenvorstufen an das Ti-Zentrum geben, da in diesem Fall die Elektronendichte am Amino-Stickstoff wesentlich höher sein sollte. Hierzu wurde 2-(Aminotrimethylsilyl)pyridin (**80**) gemäß der Literatur synthetisiert (Schema 36).[57]



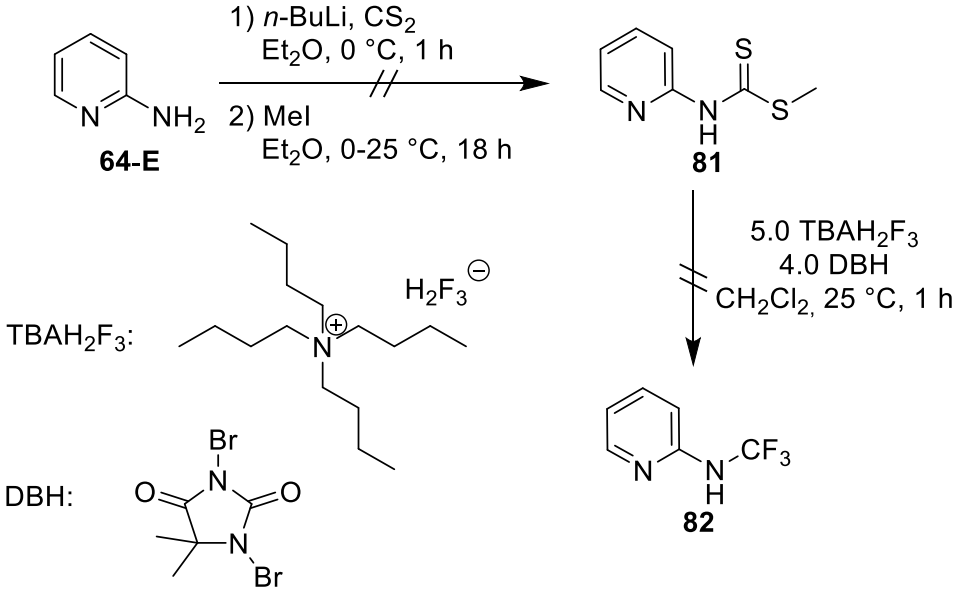

**64-E** **79** **80** 89 %

**Schema 36**: Synthese von 2-(Aminotrimethylsilyl)pyridin (**80**) nach Clegg et al.[57]

Hierzu wurde 2-Aminopyridin (**64**-**E**) mit einem Äquivalent *n*-BuLi in Diethylether bei 0 °C zum lithiierten Amid umgesetzt, das mit frisch destiliertem

Chlortrimethylsilan (**79**) abgefangen werden konnte. So wurde schließlich **80** als gelbes Öl nach Destillation mit einer Ausbeute von 89 % erhalten.

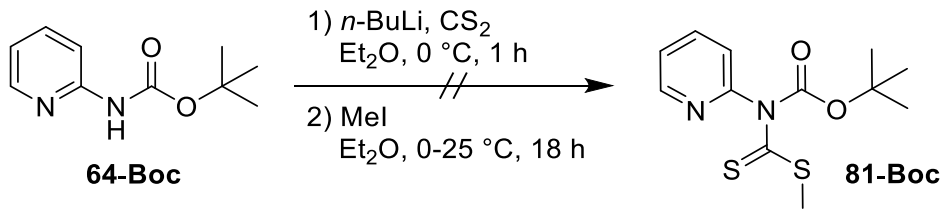
Wiederum sollte zudem betrachtet werden, wie sich eine gesenkte Nucleophilie bzw. Basizität der Aminogruppe am Aminopyridin auf eine mögliche Komplexbildung auswirkt. Hierzu sollte an Stelle der Methylgruppe im 2-MeAP-H (**53**) eine Trifluormethylgruppe - in Anlehnung an die Literatur – über eine oxidative Desulfurierung-Fluorierung eingeführt werden (Schema 37).[58]




**Schema 37**: Versuchte Synthese von 2-(Aminotrifluormethyl)pyridin (**82**) nach Hiyama et al.[58]

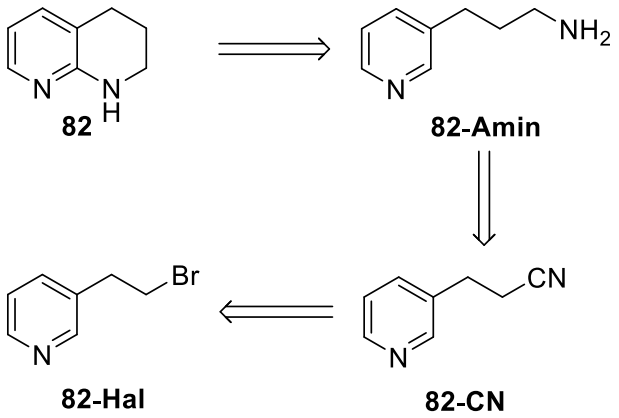
So wurde zunächst versucht, das primäre Amin **64**-**E** in Gegenwart von *n*-BuLi, Schwefelkohlenstoff sowie Methyliodid zum entsprechenden Derivat **81** umzusetzen, bevor es mit Tetrabutylammoniumdihydrogenfluorid ($TBAH_2F_3$) und 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin (DBH) reagieren sollte. Allerdings wurde nach dem ersten Schritt nicht das gewünschte Dithiocarbamat **81**, sondern eine Mischung aus 2-Aminopyridin (**64**-**E**) und 2-MeAP-H (**53**) mit 81 % Ausbeute isoliert. Hierbei ist anzumerken, dass die in der Literatur beschriebenen Experimente bei der Umsetzung zu **82** stets von einem sekundären Amin ausgingen.[58] Somit wurde im Anschluss noch versucht, das Carbamat **64**-**Boc** zu dem entsprechenden Dithiodicarbamat **81**-**Boc** umzusetzen, um am Ende die Schutzgruppe nach der Fluorierung wieder

abspalten zu können (Schema 38). Leider blieb auch dieser Versuch erfolglos, es konnte kein entsprechendes Produkt **81**-**Boc** isoliert werden.



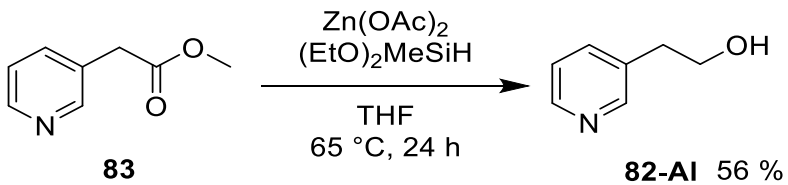

**Schema 38**: Versuchtes Experiment zur Darstellung des Dithiodicarbamats **81**-**Boc**.

Ein weiteres mögliches Ligandenvorstufenmotif ist das 1,2,3,4-Tetrahydro-1,8-naphthydrin (**82**), bei dem die Methylgruppe in einem Ring „zurückgebunden" ist. Diese Verbindung ist kommerziell nicht erhältlich, so dass folgende retrosynthetischen Überlegungen stattfanden (Schema 39):



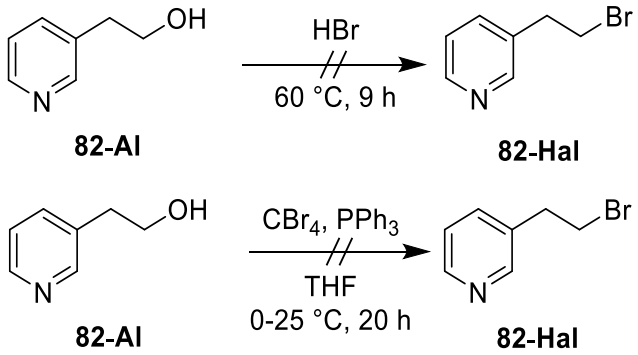

**Schema 39**: Retrosynthese zur Darstellung des 1,2,3,4-Tetrahydro-1,8-naphthydrins (**82**).

Ausgehend von der bromierten Verbindung **82**-**Hal** sollte zunächst in einer Kolbe-Nitril-Synthese das Nitril **82**-**CN** gewonnen werden, welches nach Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (im Folgenden: $LiAlH_4$) in das primäre Amin **82**-**Amin** überführt werden sollte. Schließlich sollte über eine intramolekulare Reaktion der Ringschluss zu **82** erfolgen. Da jedoch 3-(2-Bromethyl)pyridin (**82**-**Hal**) nicht kommerziell erhältlich ist, musste zusätzlich zunächst der Alkohol **82**-**Hal** synthetisiert werden (Schema 40).



**Schema 40**: Reduktion von Methyl-3-pyridylacetat (**83**) zu Alkohol **82**-**Al**.[59]

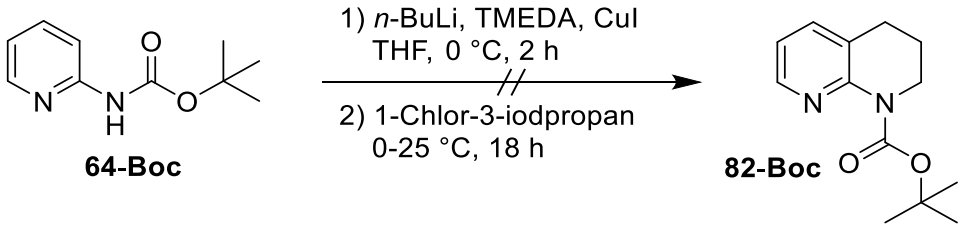
Hierzu wurde Methyl-3-pyridylacetat (**83**) mit Zink(II)acetat und Diethoxymethylsilan in THF 24 Stunden auf 65 °C erhitzt und der Alkohol **82**-**Al** mit einer Ausbeute von 56 % nach Säulenchromatographie erhalten. Unglücklicherweise konnte im Anschluss die bromierte Verbindung **82**-**Hal** nicht erfolgreich synthetisiert werden (Schema 41).




**Schema 41**: Versuchte Umsetzung von 3-Pyridylethanol (**82**-**Al**) zur bromierten Verbindung **82**-**Hal**.[60]

Weder das Erhitzen von 3-Pyridylethanol (**82**-**Al**) in reiner Bromwasserstoffsäure noch die Umsetzung mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin in einer Appel-Reaktion ließ die entsprechende bromierte Verbindung **82**-**Hal** entstehen.[60]

Um dennoch die Verbindung **82** als Ligandenvorstufe testen zu können, wurde noch ein weiterer in der Literatur vorgeschlagener Syntheseweg getestet (Schema 42).[61]

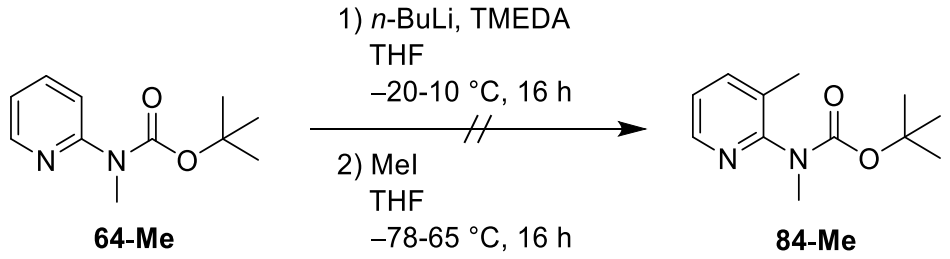



**Schema 42**: Versuchte Synthese des Boc-geschützten Naphthydrins **82**-**Boc**.[61]

Trotz des Einsatzes von frisch destilliertem *N*,*N*,*N*‘,*N*‘-Tetramethylendiamin (im Folgenden: TMEDA) sowie frisch destilliertem 1-Chlor-3-iodpropan konnte

keine erfolgreiche Umsetzung des Pyridins erreicht werden, so dass **82** auch auf diesem Wege nicht zugänglich war.

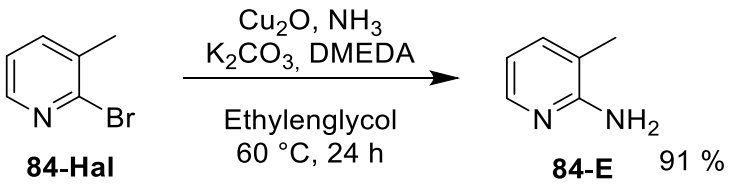
Um eindeutigere Aussagen über Struktur-Aktivitätsbeziehungen zwischen Aminopyridinato-Ligand und untersuchter Reaktion treffen zu können, sollten überdies am Pyridin-Ring substituierte Heteroaromaten synthetisiert werden. So wurden zunächst Darstellungsmöglichkeiten für an 3-Position substituierte Aminopyridine gesucht, da nur wenige kommerziell erhältlich sind. So sollte versucht werden, aus **64**-**Me** über eine Ortholithiierung mit anschließender Methylierung das an 3-Position methylierte Carbamat **84**-**Me** zu erhalten (Schema 43).




**Schema 43**: Versuchte Ortholithiierung und anschließende Methylierung zur Darstellung von **84**-**Me**.

Allerdings gelang in diesem Fall wieder nicht die Überführung in die methylierte Verbindung, es konnte im Gegenteil nach Abschluss der Reaktion das Edukt **64**-**Me** fast vollständig wieder reisoliert werden. Hierbei ist davon auszugehen, dass **64**-**Me** trotz Aufarbeitung und Lagerung unter Schutzgas noch Spuren von Feuchtigkeit enthielt. Eine Trocknung über Molsieb wurde jedoch nicht mehr durchgeführt.

Allerdings war es möglich 2-Brom-3-methylpyridin (**84**-**Hal**) mit wässriger Ammoniaklösung direkt zu 2-Amino-3-methylpyridin (**84**-**E**) umzusetzen (Schema 44).[62]

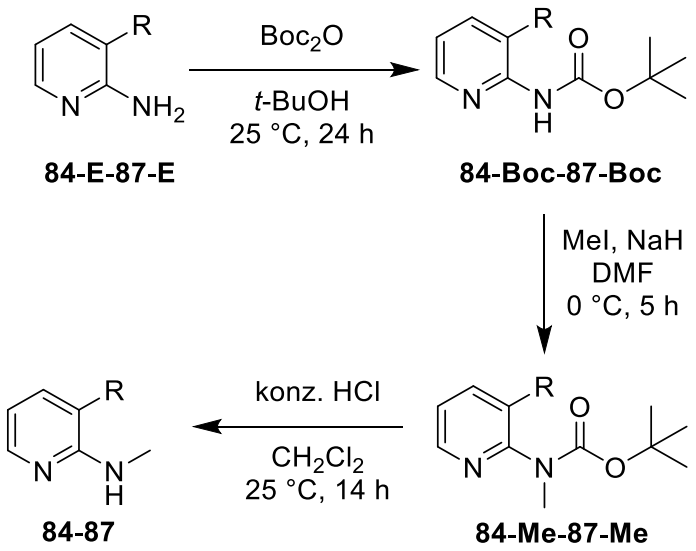



**Schema 44**: Direkte Aminierung von 2-Brom-3-methylpyridin (**84**-**Hal**) zu 2-Amino-3-methylpyridin (**84**-**E**).[62]

Mit Kupfer(II)oxid als Katalysator konnte so unter Zusatz von Kaliumcarbonat als Base und Dimethylendiamin (im Folgenden: DMEDA) **84**-**E** mit einer Ausbeute von 91 % gewonnen werden. Allerdings sollte beachtet werden, dass das $^{1}$H NMR Spektrum der Verbindung **84**-**E** Spuren von Ethylenglycol aufwies, welches sich nicht gänzlich durch Säulenchromatographie abtrennen ließ. Jedoch war davon auszugehen, dass dieses Lösungsmittel in den weiteren Umsetzungsschritten nicht stören sollte.

Weitere, in 3-Position substituierte 2-Aminopyridine wurden käuflich erworben und dann der bereits vorgestellten dreistufigen Syntheseroute unterworfen (s. Tabelle 18).

**Tabelle 18**: Darstellung in 3-Position unterschiedlich substituierter 2-(Methylamino)pyridine **84**-**87**.

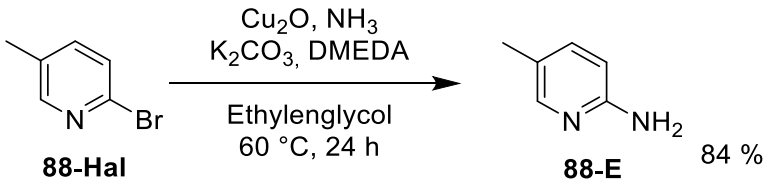



| Nr. | R | Ausbeute [%][a] | Ausbeute [%][a] | Ausbeute [%][a] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $CH_3$ | 63 | 70 | 63 |
| | | (**84**-**Boc**) | (**84**-**Me**) | (**84**) |
| 2 | CN | 70 | 39 | 70 |
| | | (**85**-**Boc**) | (**85**-**Me**) | (**85**) |
| 3 | Cl | 75 | 84 | 74 |
| | | (**86**-**Boc**) | (**86**-**Me**) | (**86**) |
| 4 | $CF_3$ | 89 | 89 | 89 |
| | | (**87**-**Boc**) | (**87**-**Me**) | (**87**) |

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

So konnte neben dem bereits erwähnten 2-(Methylamino)-3-methylpyridin (**84**) in guter Ausbeute (Tabelle 18, Eintrag 1) auch das in 3-Position durch eine Cyano-Gruppe substituierte 2-(Methylamino)pyridin **85** dargestellt werden (Tabelle 18, Eintrag 2). Es fällt jedoch auf, dass der Schritt der basenkatalysierten Methylierung im Vergleich zu den anderen Substraten mit einer schlechten Ausbeute von 39 % verlief. Im Fall einer Halogensubstitution (Tabelle 18, Eintrag 3) oder sogar im Fall der Substitution durch eine Trifluormethylgruppe (Tabelle 18, Eintrag 4) waren die Ausbeuten in allen drei Stufen gut bis sehr gut, so dass sich das Ergebnis der Methylierung von **85**-**Boc** nicht durch elektronische Effekte erklären lässt.

Weitere, entsprechend in 4-Position substituierte Aminopyridine wurden von B.Sc. J. Bielefeld in seiner Bachelorarbeit dargestellt.[63] So sollte dann analog zur direkten Aminierung von 2-Brom-3-methylpyridin (**84**-**Hal**) dies auch mit 2-Brom-5-methylpyridin (**88**-**E**) getestet werden (Schema 45).

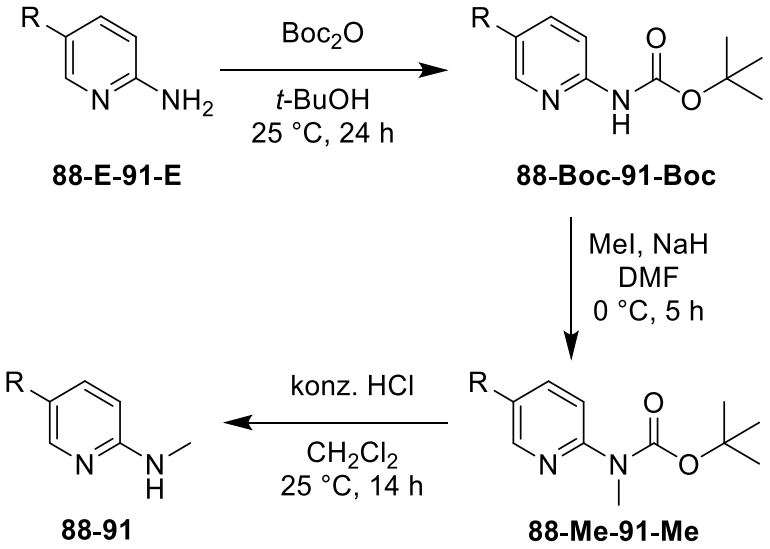



**Schema 45**: Direkte Aminierung von 2-Brom-5-methylpyridin (**88**-**Hal**) zu 2-Amino-5-methylpyridin (**88**-**E**) bei 60 °C Reaktionstemperatur.[62]

Die sowohl experimentell bestätigte als auch in der Literatur angegebene Umsetzung bei 60 °C Reaktionstemperatur ermöglichte die Bildung von **88**-**E** mit einer Gesamtausbeute an 84 % nach Säulenchromatographie (Schema 45).

Es waren auch in 5-Position substituierte Aminopyridine kommerziell erhältlich, die ebenfalls dem Syntheseprotokoll entsprechend zu den 2-(Methylamino)pyridinen umgesetzt wurden (Tabelle 19).

**Tabelle 19**: Darstellung in 5-Position unterschiedlich substituierter 2-(Methylamino)pyridine **88**-**91**.



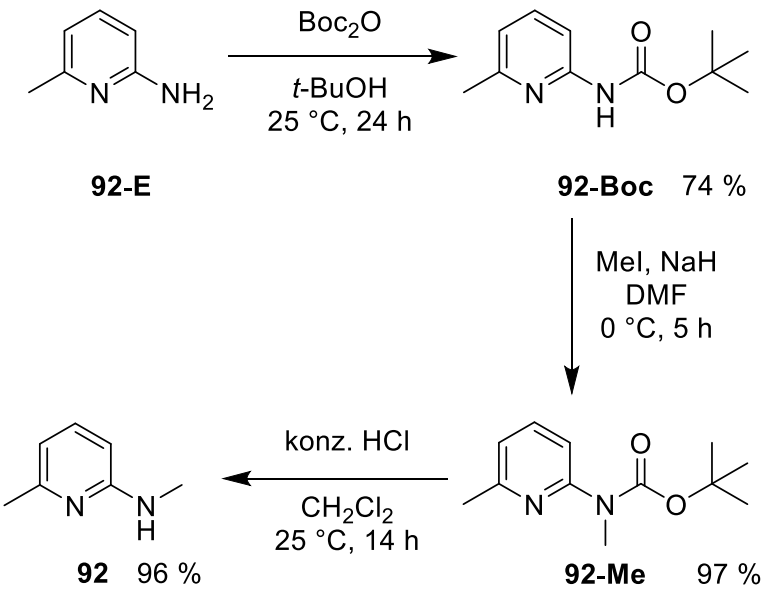

| Nr. | R | Ausbeute [%][a] | Ausbeute [%][a] | Ausbeute [%][a] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $CH_3$ | 81 | 63 | 92 |
| | | (**88**-**Boc**) | (**88**-**Me**) | (**88**) |
| 2 | Ph | 77 | 61 | 93 |
| | | (**89**-**Boc**) | (**89**-**Me**) | (**89**) |
| 3 | Cl | 65 | 67 | 93 |
| | | (**90**-**Boc**) | (**90**-**Me**) | (**90**) |
| 4 | $CF_3$ | 92 | 83 | 98 |
| | | (**91**-**Boc**) | (**91**-**Me**) | (**91**) |

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

So ließen sich sowohl alkyl- (Tabelle 19, Eintrag 1), aryl- (Tabelle 19, Eintrag 2), halogen- (Tabelle 19, Eintrag 3) aber auch trifluormethylsubstituierte (Tabelle 19, Eintrag 4) 2-(Methylamino)pyridine erfolgreich in guten bis sehr guten Ausbeuten synthetisieren. Auffällig ist, dass die Methylierung mit guten, die Entschützung in allen vier Fällen mit sehr guten Ausbeuten verlief. Leider war es zwecks eines besseren Vergleichs nicht möglich ein in 5-Postion durch eine Cyano-Gruppe substituiertes 2-(Methylamino)pyridin darzustellen.

Ein weiteres interessantes Strukturmotiv stellt die Substitution an der 6-Position des Pyridinrings dar. Zunächst wurde hierzu über das erprobte Syntheseprotokoll ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Amino-6-

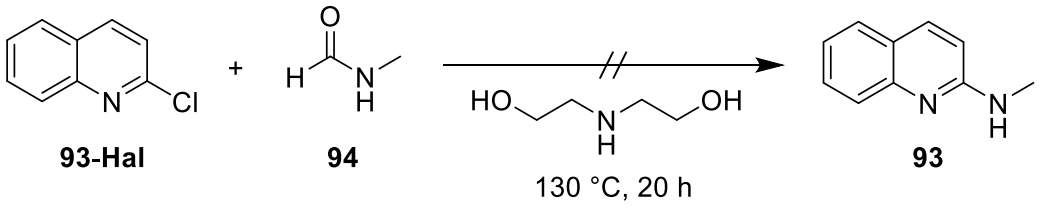
methylpyridin (**92**-**E**) das entsprechende 2-(Methylamino)pyridin **92** dargestellt (Schema 46).




**Schema 46**: Darstellung des 2-(Methylamino)-6-methylpyridins (**92**) über den dreistufigen Syntheseweg.

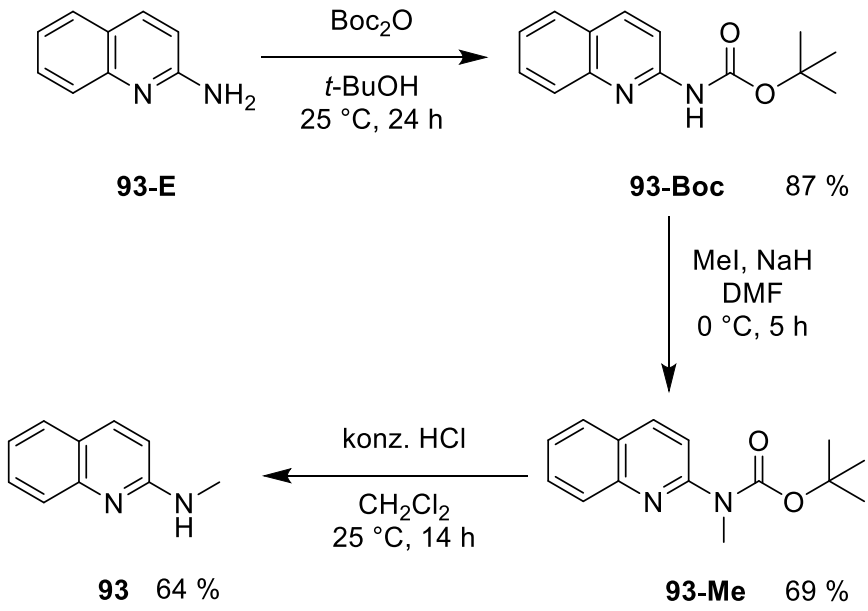
Auffällig ist, dass in diesem Fall allein die Schützung zum Carbamat **92**-**Boc** hin zwar mit guter Ausbeute verlief, allerdings sowohl die Methylierung zu **92**-**Me** als auch die Entschützung zum Produkt **92** mit sehr guten Ausbeuten verlief. Dies war in den vorausgegangen Versuchen bislang so nicht beobachtet worden.

Um den Einfluss zusätzlicher Elektronendichte auf eine etwaige Komplexbildung sowie auf die Katalyse der Hydroaminoalkylierung näher untersuchen zu können, wurde die Anellierung eines Phenylrings am Pyridin des Ligandenvorstufensystems in Betracht gezogen. Gemäß Literatur sollte die direkte Reaktion von 2-Chlorchinolin (**93**-**Hal**) mit *N*-Methylformamid (**94**) zu einem solchen System führen (Schema 47).[64]



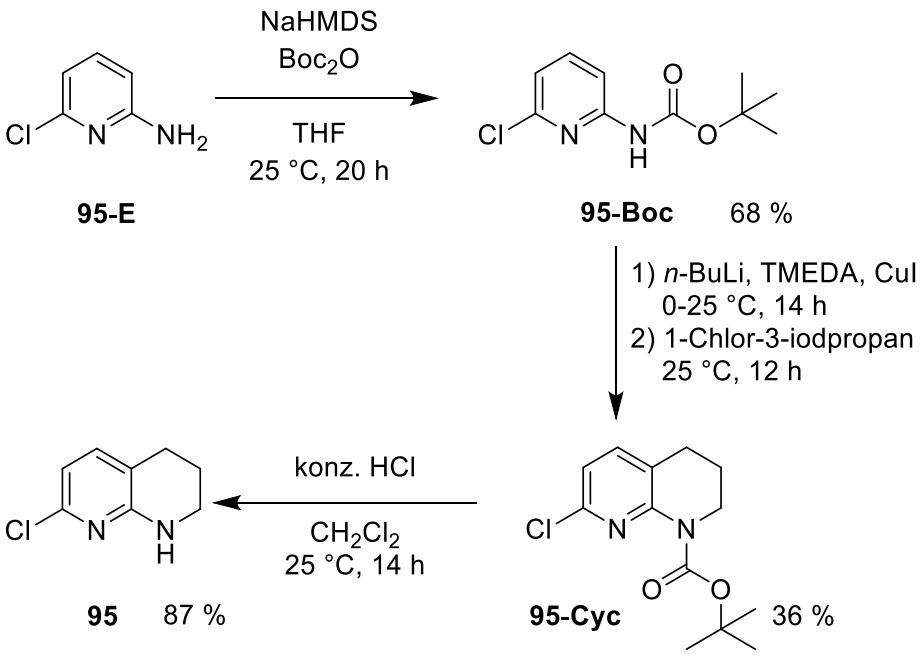

**Schema 47**: Versuchte direkte Methylierung von 2-Chlorchinolin (**93-Hal**) mit *N*-Methylformamid (**94**).[64]

Hierbei sollte 2-Chlorchinolin (**93**-**Hal**) in Diethanolamin in Gegenwart von *N*-Methylformamid (**94**) in einer direkten Monoaminierung zu **93** umgesetzt werden. Leider konnte nach Erhitzen auf 130 °C für 20 Stunden keine Produktbildung beobachtet werden. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 96 Stunden führte nicht zur Darstellung von **93**, sondern es konnte stets nur das 2-Chlorchinolin reisoliert werden. So wurde aus 2-Aminochinolin (**93**-**E**) das sekundäre Amin **93** nach der bekannten Methode synthetisiert. Schließlich konnte 2-(Methylamino)chinolin (**93**) mit einer Gesamtausbeute von 39 % nach Säulenchromatographie als gelber Feststoff erhalten werden (Schema 48).




**Schema 48**: Darstellung von 2-(Methylamino)chinolin (**93**).

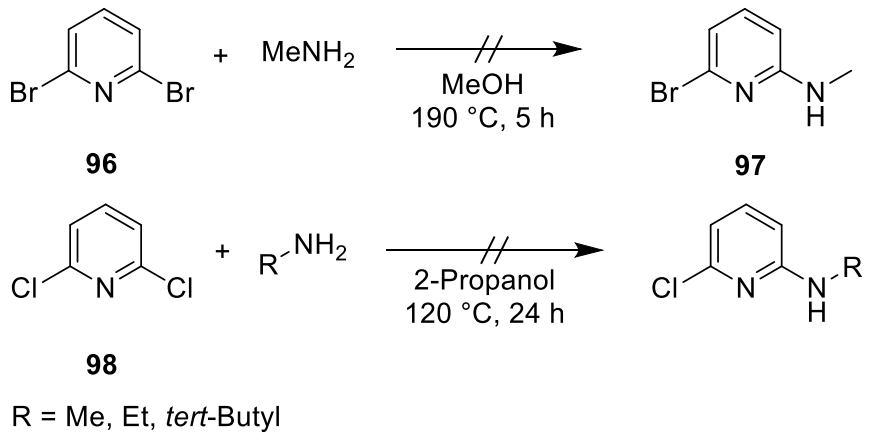
Unter Verwendung von 2-Amino-6-chlorpyridin (**95**-**E**) sollte zudem noch versucht werden, das entsprechende 1,2,3,4-Tetrahydronaphthydrin **95** zu synthetisieren (Schema 49).




**Schema 49**: Synthese von 7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthydrin (**95**).[61]

Analog zur versuchten Synthese des 1,2,3,4-Tetrahydronaphthydrins (**82**) wurde hierbei auch zunächst das Boc-geschützte Pyridin **95**-**Boc** benötigt. Hierzu musste auf Grund der Substitution durch ein elektronegatives Halogenatom zusätzlich zum $Boc_2O$ noch Natriumbis(trimethylsilyl)amid (im Folgenden: NaHMDS) als Base eingesetzt werden, um das entsprechende Carbamat **95**-**Boc** mit einer Ausbeute von 68 % zu erhalten. Erfreulicherweise und im Gegensatz zu den Versuchen zur Darstellung des 1,2,3,4-Tetrahydronaphthydrins (**82**) glückte die sich anschließende Cyclisierung zu **95**-**Cyc** als farblosen Feststoff über die auch schon zuvor angestrebte *ortho*-Lithiierung mit einer Ausbeute von 36 %. Ausschlaggebend hierbei war wohl das Vorhandensein des Halogens als funktionelle Gruppe, die den Elektronenzug auf das in 3-Position am Pyridinring gebundene Proton stark erhöht sowie die Abwesenheit von Feuchtigkeit. Nach Entschützung konnte schließlich 7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthydrin (**95**) mit einer Ausbeute von 87 % erhalten werden.

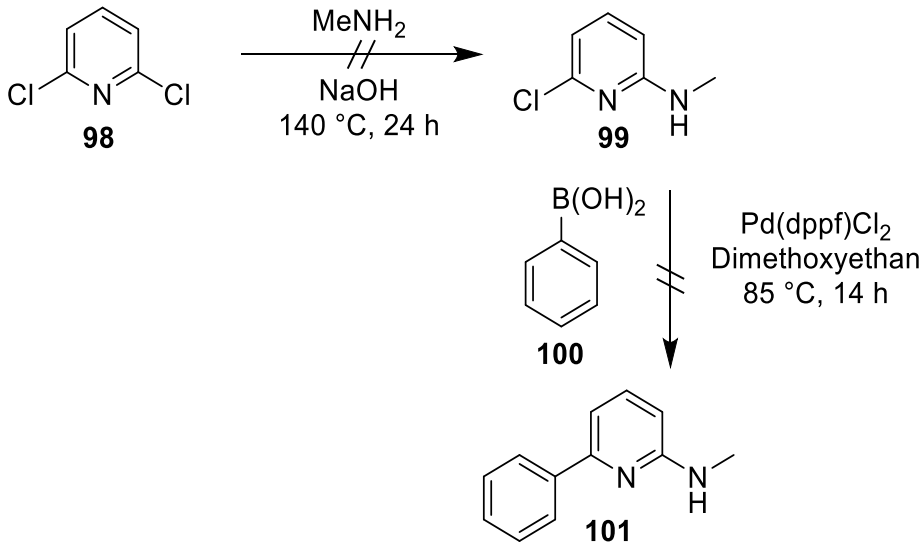
Die Halogensubstitution an der 6-Position ist überdies sehr interessant, da über entsprechende Kreuzkupplungen weitere Substituenten eingeführt werden können. So wurde zunächst versucht 2-(Methylamino)-6-halogen-pyridine über direkte Aminierung der entsprechenden 2,6-Dihalogenpyridine darzustellen (Schema 50).




**Schema 50**: Versuchte direkte Aminierung von 2,6-Dihalogenpyridinen zu 2-(Methylamino)-6-halogenpyridinen.[50,65]

Die Reaktion von 2,6-Dibrompyridin (**96**) mit einer methanolischen Lösung an Methylamin (2.0 M in MeOH) in einem verstärkten Schlenkrohr bei 190 °C misslang leider gänzlich, auch nach einer Verlängerung der Reaktionszeit von 5 Stunden auf 72 Stunden war gemäß GC keine Bildung an **97** zu beobachten, es konnten nur nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte festgestellt werden.[65] Darüber hinaus war es auch nicht möglich über eine direkte nucleophile Substitution an 2,6-Dichloropyridin (**98**) mit verschieden primären Alkylaminen (Methylamin, Ethylamin und *tert*-Butylamin) die entsprechenden sekundären Amine zu erhalten.[50]

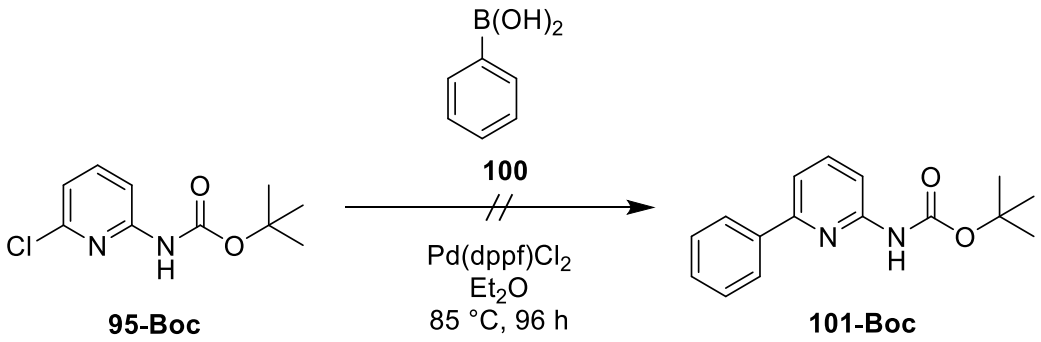
Es wurde dann im Anschluss versucht, über ein Eintopfverfahren doch zu dem in 6-Position arylsubstituierten 2-(Methylamino)pyridin **101** zu gelangen (Schema 51).




**Schema 51**: Versuchtes Eintopfverfahren zur Darstellung von 2-(Methylamino)-6-phenylpyridin (**101**).

In diesem Experiment wurde zunächst versucht, die Reaktionstemperatur der direkten Aminierung von 2,6-Dichlorpyridin (**98**) mit Methylamin in einem Schlenkrohr bei 140 °C zu halten. Nach 24 stündiger Reaktionslaufzeit wurde der Reaktionsmischung Phenylboronsäure (**100**), [1,1‘-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]dichlorpalladium(II) (im Folgenden: $Pd(dppf)Cl_2$) als Katalysator sowie Dimethoxyethan als Lösungsmittel zugesetzt und dann erneut auf 85 °C für 14 h erhitzt. Das Gaschromatogramm der rohen Reaktionslösung zeigte jedoch deutlich an, dass keinerlei Umsatz stattgefunden hatte, auch war kein Signal 2-(Methylamino)-6-chlorpyridin (**101**) zuzuordnen.

Als nächste Möglichkeit wurde dann zunächst die Suzuki-Kupplung des chlorierten Carbamats **95-Boc** in Betracht gezogen, welches nach erfolgreicher Arylierung an 6-Position N-alkyliert und anschließend zum sekundären Amin wieder entschützt werden könnte (Schema 52).[50]




**Schema 52**: Versuchte Suzuki-Kupplung zur Darstellung von *tert*-Butyl-(6-phenylpyridin-2-yl)carbamat (**101-Boc**).[50]

Leider war **101-Boc** auch über diesen Syntheseweg und nach Wechsel des Lösungsmittels hin zu $Et_2O$ so nicht zugänglich. Die Reaktion wurde per GC-Kontrolle verfolgt und sogar nach 96 Stunden Reaktionslaufzeit konnte keine Produktbildung beobachtet werden (Abb. 3).

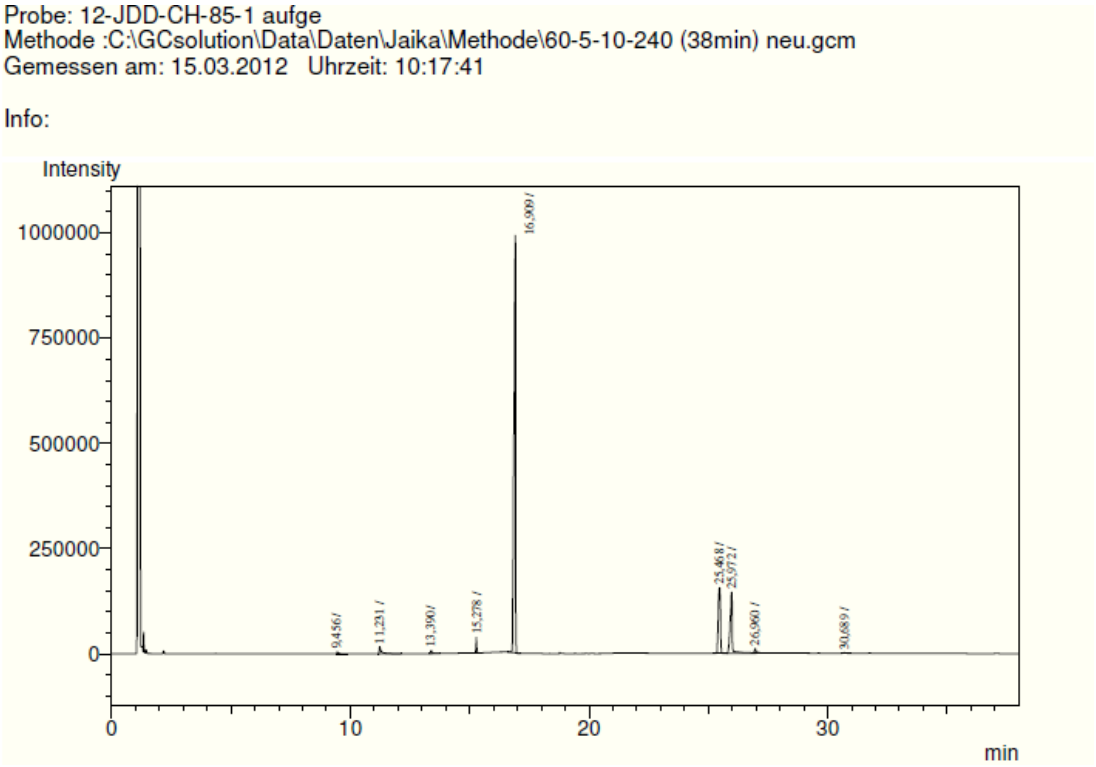
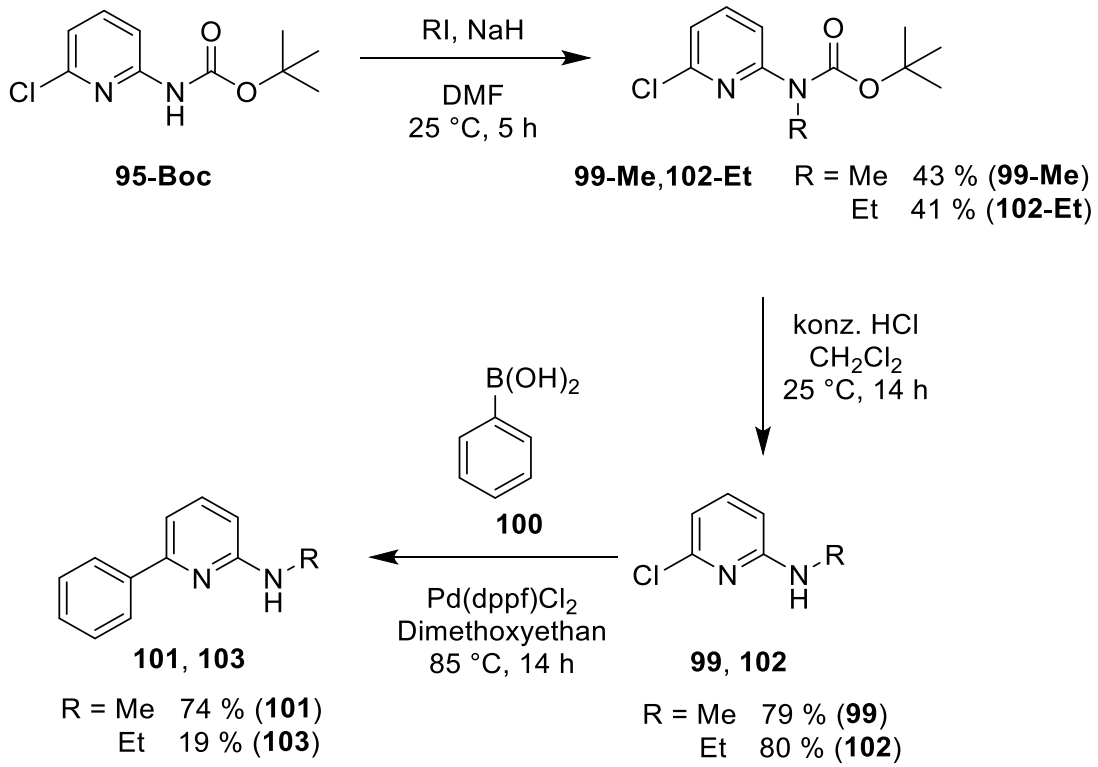



**Abb. 3**: GC der Reaktionslösung aus Schema **52** nach 96 Stunden Reaktionslaufzeit.

Wie auch die säulenchromatographische Aufreinigung des Versuches zeigte, handelte es sich bei dem Signal bei $t$ = 16.9 min um das Edukt **95-Boc**. Etwaige Produkte, die den Signalen bei $t$ = 25.5 min und $t$ = 26.0 min zuzuordnen wären, konnten leider nicht isoliert werden.

Um zu überprüfen, ob die Carbamatfunktionalität in **95**-**Boc** die entsprechende Kupplungsreaktion verhinderte, wurde in nachfolgenden Versuchen das Carbamat **95**-**Boc** zunächst alkyliert und anschließend entschützt um dann erst die 6-Position am Pyridinring entsprechend zu funktionalisieren (Schema 53).

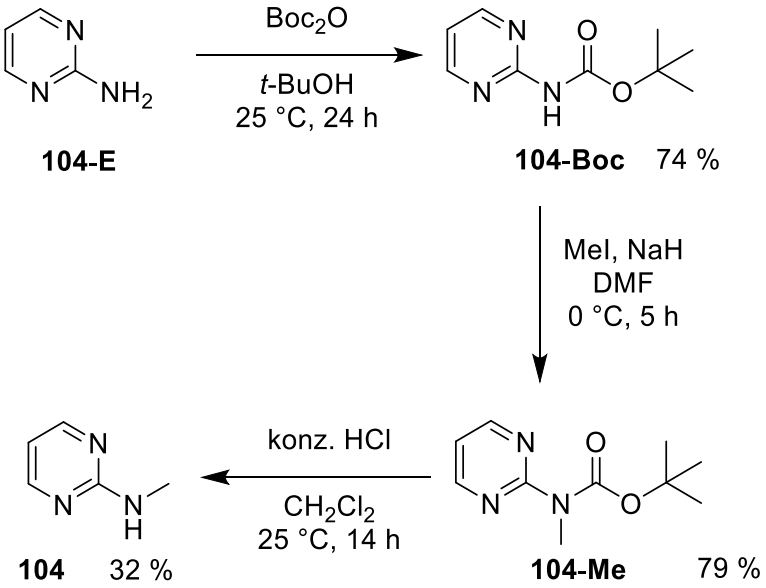



**Schema 53**: Alternative Syntheseroute zur Darstellung von 2-(Methylamino)-6-phenylpyridin (**101**) und 2-(Ethylamino)-6-phenylpyridin (**103**).

Hierzu wurde zunächst **95**-**Boc** unter den bereits experimentell bestätigten Reaktionsbedingungen mit Methyliodid alkyliert und so konnte nach Säulenchromatographie das alkylierte Carbamat **99**-**Me** als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 43 % isoliert werden. Nach anschließender erfolgreicher Entschützung (79 % an **99**) gelang auch die Kupplungsreaktion in Gegenwart der Phenylboronsäure (**100**) und Pd(dppf)$Cl_2$ als Katalysator. So wurde 2-(Methylamino)-6-phenylpyridin (**101**) schließlich nach säulenchromatographischer Aufreinigung als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 74 % erhalten. Auf Grund dieser erfolgreichen Synthese wurde dann noch 2-(Ethylamino)-6-phenylpyridin (**103**) dargestellt. Hierbei ist anzumerken, dass bis zur Entschützung die Ausbeuten der Synthese des methylsubstituierten Aminopyridins **99** vergleichbar sind. Erst die entsprechende Kupplungs-

reaktion hin zu **103** verläuft mit einer schlechten Ausbeute von 19 %. Weitere in 6-Position substituierte Aminopyridine wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von B.Sc. Jens Fleckenstein synthetisiert.[66]

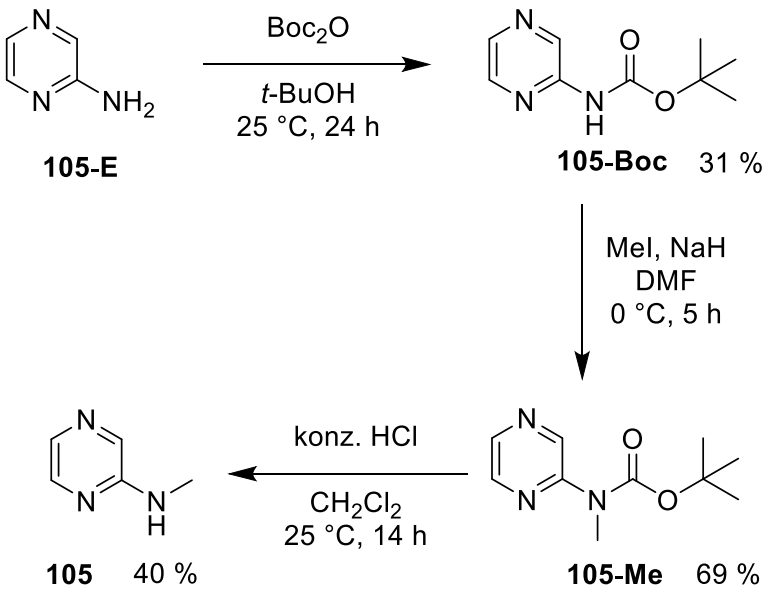
Bezüglich der Eigenschaften der Aminopyridine als Ligandenvorstufen wurde als weiteres Kriterium die Basizität des Pyridins in Betracht gezogen. Um zu untersuchen, ob und wie sich elektronenärmere Aromaten auf eine etwaige Komplexbildung und/oder auf die Katalyse der Hydroaminoalkylierung auswirken, wurde im Folgenden zunächst versucht, 2-(Methylamino)pyrimidin (**104**) darzustellen (Schema 54).




**Schema 54**: Dreistufige Synthese von 2-(Methylamino)pyrimidin (**104**).

Ausgehend vom kommerziell erhältlichen 2-Aminopyrimidin (**104**-**E**) wurde so zunächst das primäre Amin geschützt und das Carbamat **104**-**Boc** mit einer Ausbeute von 74 % erhalten. Auch die Alkylierung zu **104**-**Me** verlief mit einer guten Ausbeute von 79 %, erst die Entschützung lieferte lediglich 32 % an 2-(Methylamino)pyrimidin (**104**).

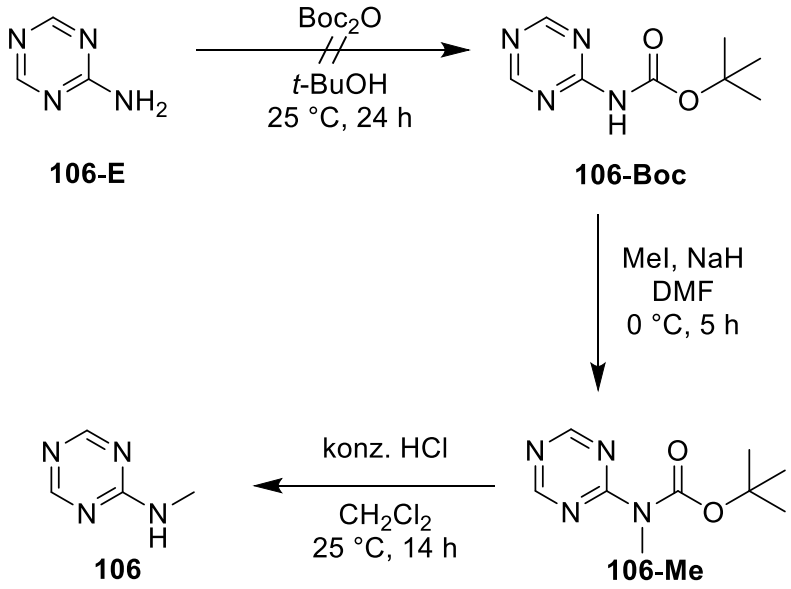
Das analoge Verfahren wurde dann auch zur Darstellung von 2-(Methylamino)pyrazin (**105**) genutzt (Schema 55).




**Schema 55**: Darstellung von 2-(Methylamino)pyrazin (**105**).

Erstaunlicherweise verlief in diesem Fall bereits die Schützung der Aminofunktionalität schlecht. Das Carbamat **105**-**Boc** konnte lediglich mit einer Ausbeute von 31 % erhalten werden. Während die Alkylierung wieder recht erfolgreich durchgeführt wurde (69 % Ausbeute an **105**-**Me**), war die entsprechende Entschützung zu **105** mit 40 % ähnlich mittelmäßig wie im Fall des 2-(Methylamino)pyrimidins (**104**).

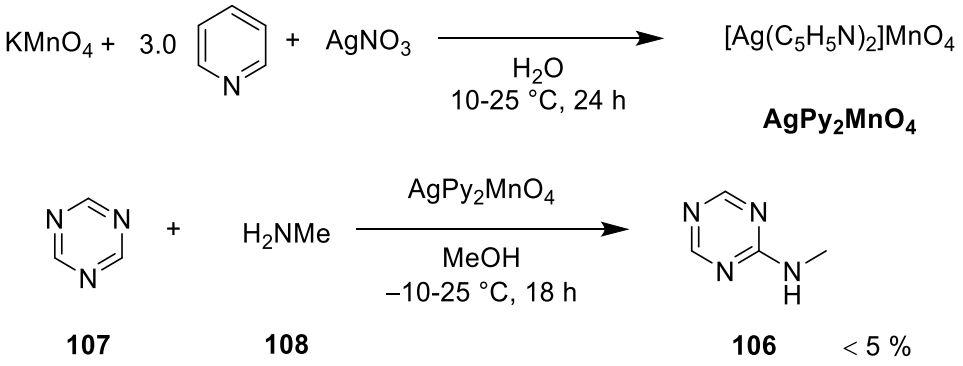
Die Elektronendichte im aromatischen System der Ligandenvorstufe lässt sich noch weiter heruntersetzen, wenn statt des Pyridins 1,3,5-Triazin Einsatz findet. Die Synthese des 2-(Methylamino)triazins (**106**) wurde zunächst über die dreistufige Sequenz ausgehend vom 2-Aminotriazins (**106**-**E**, Schema 56) versucht.




**Schema 56**: Versuch der dreistufigen Synthese von 2-(Methylamino)triazin (**106**) ausgehend von 2-Aminotriazin (**106**-**E**).

Doch bereits die Boc-Schützung scheiterte. Auch der Zusatz einer Base wie NaHMDS konnte nicht zu einer entsprechenden erfolgreichen Umsetzung zum Carbamat **106**-**Boc** verhelfen. Es zeigte sich eher eine komplette Zersetzung des Triazins, da es zumindest gaschromatographisch nicht mehr detektiert werden konnte.

Ein Zugang zu 2-Alkylamino-1,3,5-triazinen wurde 2007 von Meyers et al. vorgestellt (Schema 57).[67] Hierbei handelt es sich um eine oxidative Alkylaminierung von 1,3,5-Triazin (**107**) in einem Methylamin-Methanol-Gemisch mit Bis(pyridin)silber(I)permanganat (im Folgenden: $AgPy_2MnO_4$) als Oxidationsmittel.




**Schema 57**: Darstellung $AgPy_2MnO_4$[68] und oxidative Alkylaminierung von 1,3,5-Triazin (**107**).[67]

Zunächst musste $AgPy_2MnO_4$ als Reagenz dargestellt werden. Hierzu wurde Kaliumpermanganat in destilliertem Wasser vorgelegt, auf 10 °C heruntergekühlt und mit Pyridin sowie einem Überschuss an Silbernitrat versetzt. Der entstehende violette Niederschlag wurde im Anschluss abfiltriert, mehrfach mit kaltem Wasser und Toluol gewaschen, bevor er im Hochvakuum unter Lichtausschluss getrocknet werden konnte. Vorteil dieses Oxidationsmittels besteht darin, dass es sich im Gegensatz zum üblichen Kaliumpermanganat gut in polaren organischen Lösungsmitteln, wie Dichlormethan, löst und somit sehr gut zur Oxidation von nicht in Wasser löslichen, organischen Verbindungen geeignet ist.[67]

Zur Darstellung von **106** wurde Methylamin (2.0 M in Methanol) in Methanol mit 1,3,5-Triazin (**107**) vermischt und nach Abkühlen auf –20 °C wurde das Oxidationsmittel portionsweise hinzugegeben. Nach entsprechender säulenchromatographischer Aufreinigung konnten tatsächlich Spuren an 2-(Methylamino)-1,3,5-triazin (**106**) isoliert werden (Abb. 4).

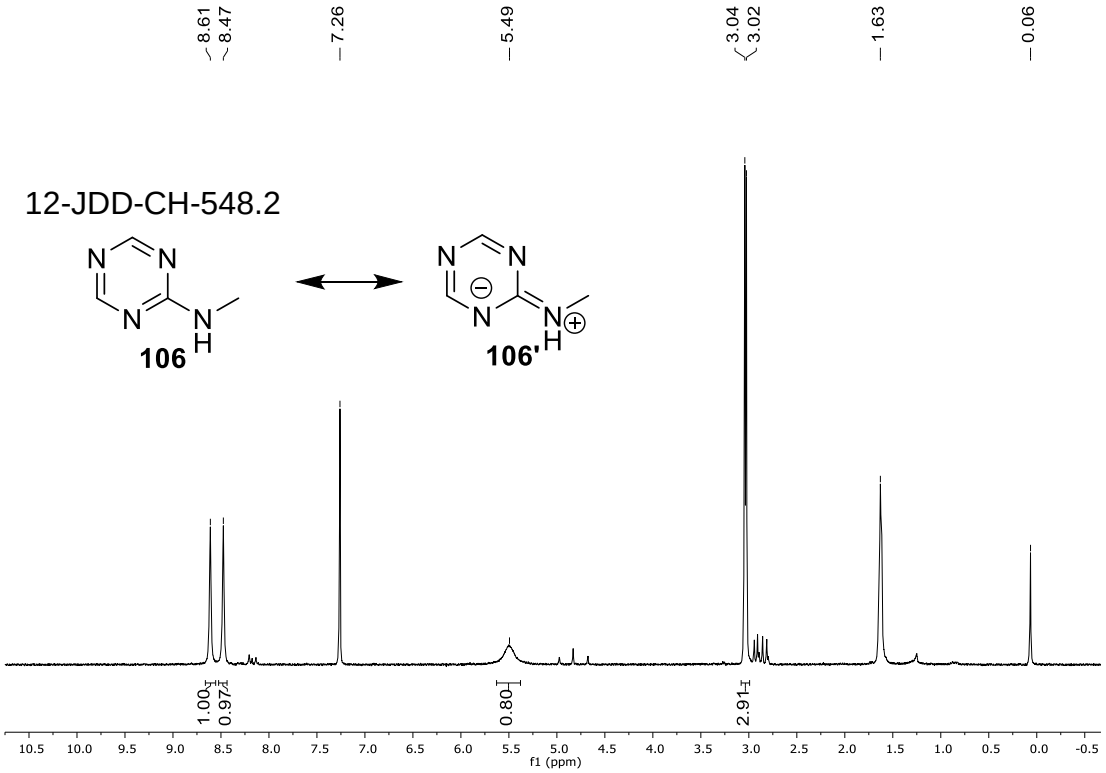


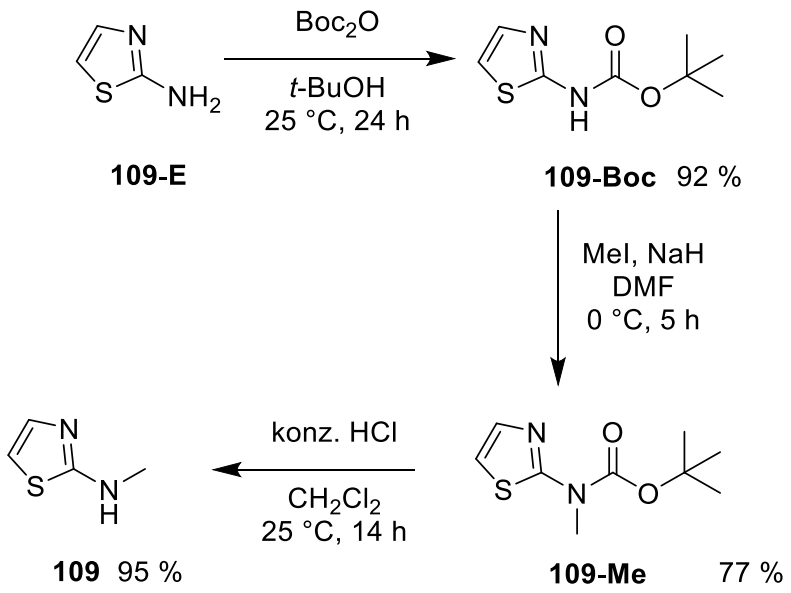

**Abb. 4**: $^1$H NMR Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$) des 2-(Methylamino)-1,3,5-triazins (**106**).

So kann dem $^1$H NMR Spektrum bei einer Verschiebung von $\delta$ = 3.03 ppm eindeutig das Dublett der Methylgruppe am sekundären Amin zugeordnet

werden. Weiter in das Tieffeld verschoben ist zum einen das Signal des Amin-Protons bei $\delta$ = 5.49 ppm sowie zum anderen die beiden Signale der beiden Protonen des 1,3,5-Triazins bei $\delta$ = 8.47 ppm bzw. bei $\delta$ = 8.61 ppm. Aufgrund der mesomeren Grenzstruktur **106**‘ ist die Rotation um die Aryl-N-Bindung eingeschränkt, wodurch die chemische Äquivalenz der beiden aromatischen Protonen in Struktur **106** aufgehoben ist und sich somit 2 Signale ergeben. Allerdings ist diesem $^{1}$H NMR Spektrum bereits zu entnehmen, dass trotz Aufarbeitung noch Verunreinigungen vorhanden sind. Zusätzlich zu dieser Fraktion wurden noch fünf weitere Fraktionen erhalten, deren $^{1}$H NMR-Daten jedoch keinen weiteren Aufschluss darüber geben konnten, welche Nebenreaktionen in diesem Versuch abliefen. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass sich das 1,3,5-Triazin unter den Reaktionsbedingungen zersetzt.[67]

An dieser Stelle wurde nicht weiter versucht, 2-(Methylamino)-1,3,5-triazin (**106**) darzustellen, da zunächst die Kompatibilität des bereits dargestellten 2-(Methylamino)pyrimidins (**104**) sowie des 2-(Methylamino)pyrazins (**105**) als Ligandenvorstufe in der Ti-katalysierten Hydroaminoalkylierung untersucht werden sollten. Sollte sich ein negativer Effekt der Elektronenarmut des aromatischen Systems dieser Verbindungen herausstellen, wäre eine mögliche Untersuchung von **106** als Ligandenvorstufe überflüssig.

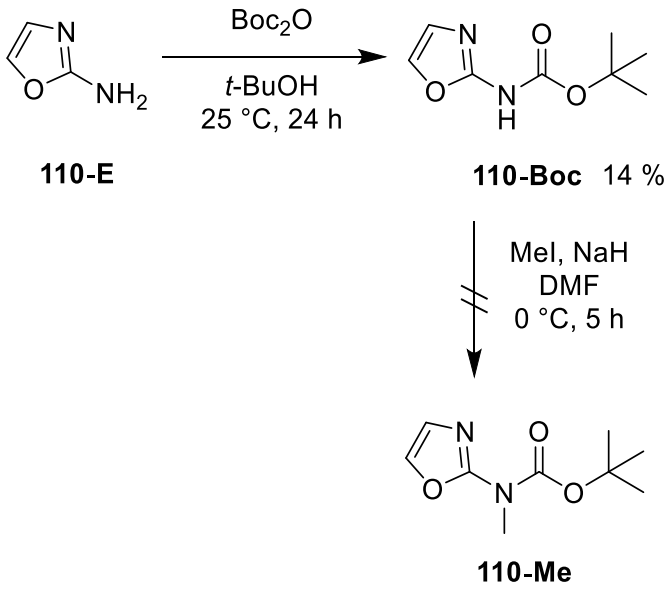
Als potentielle Liganden sind natürlich überdies Fünfring-Heteroaromaten interessant, wobei sogleich die Substitution eines aromatischen Kohlenstoffes durch ein weiteres Heteroatom untersucht werden sollte. Zunächst wurde ausgehend vom 2-Aminothiazol (**109**-**E**) das entsprechende 2-(Methylamino)thiazol (**109**) dargestellt (Schema 58).




**Schema 58**: Dreistufige Synthese des 2-(Methylamino)thiazols (**109**).

Die bereits etablierte Syntheseroute wurde auch zur Darstellung von **109** genutzt. Die Schützung der freien Aminofunktion in **109**-**E** durch $Boc_2O$ verlief unproblematisch, so dass das entsprechende Carbamat **109**-**Boc** nach Säulenchromatographie mit einer sehr guten Ausbeute von 92 % als graugelber Feststoff erhalten werden konnte. Sowohl die sich anschließende Alkylierung als auch die abschließende Entschützung zum 2-(Methylamino)thiazol (**109**) verliefen beide mit guten bis sehr guten Ausbeuten, so dass **109** in einer Gesamtausbeute von 67 % gewonnen werden konnte.

Die analoge Synthese des 2-(Methylamino)oxazols (**110**) gelang über diesen Weg leider so nicht (Schema 59).

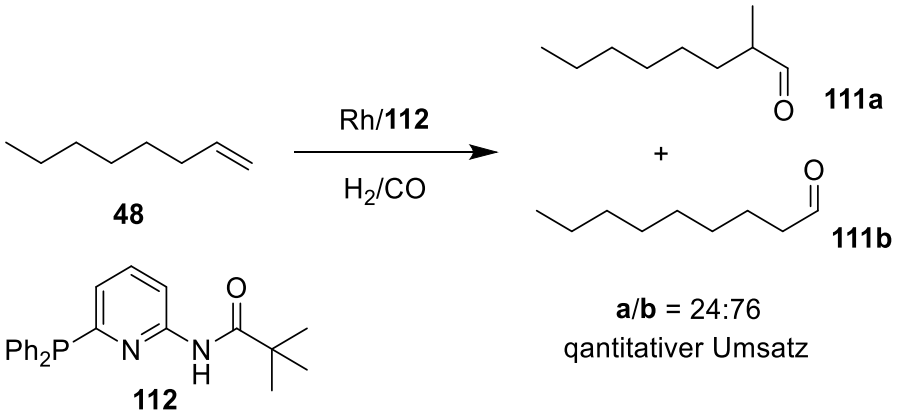



**Schema 59**: Versuch der dreistufigen Synthese von 2-(Methylamino)-oxazol (**110**) ausgehend vom 2-Aminooxazol (**110**-**E**).

Bereits der Schritt der Boc-Schützung zu **110**-**Boc** verlief mit einer sehr schlechten Ausbeute von 14 %. Die folgende Alkylierung zu **110**-**Me** gelang gar nicht mehr. Es wurde lediglich das Edukt **110**-**Boc** wieder isoliert.

So sollte zunächst der Einsatz des 2-(Methylamino)thiazols (**109**) in der Hydroaminoalkylierung getestet werde. Sollte sich herausstellen, dass Fünfring-Heteroaromaten als Ligandenvorstufen zu besonderen/interessanten Ergebnissen führen, sollte auf Grund dessen noch einmal die entsprechende Synthese optimiert werden.

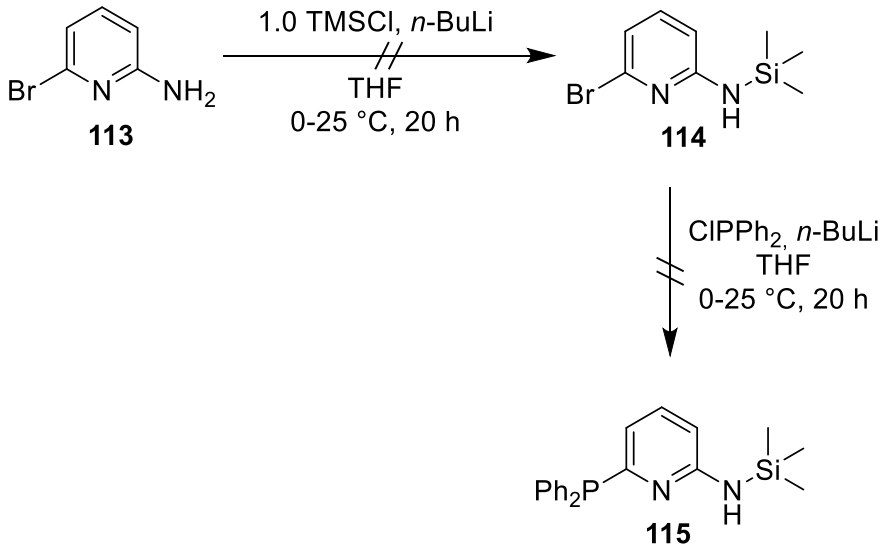
2005 stellte Breit et al. die Verwendung zweizähniger Ligandenvorstufen nach Art des AT-Basenpaar-Modells in der Natur für die Rh-katalysierte Hydroformylierung von Alkenen vor (Schema 60).[69]




**Schema 60**: Rh-katalysierte Hydroformylierung unter Verwendung der phosphorylierten Aminopyridinato-Ligandenvorstufe **112**.[69]

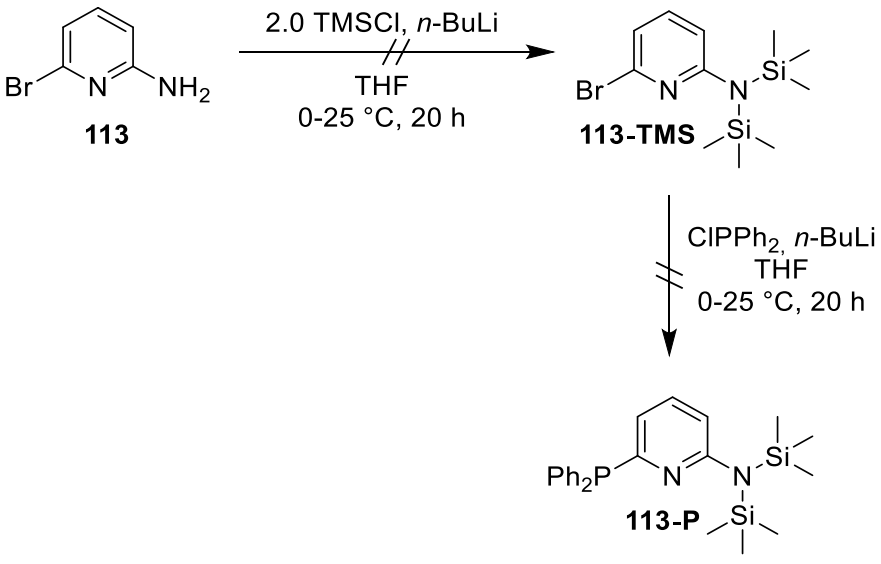
Zwar konnte in Gegenwart eines zweizähnigen Ligandensystems bestehend aus **112** und eines weiteren Isochinolin-Liganden die Regioselektivität stärker zu Gunsten des linearen Aldehyds **111b** verschoben werden, aber bereits die Ligandenvorstufe **112** zeigte eine gewisse Favorisierung der Bildung von **111b**.[69] Da in den geplanten Untersuchungen die verstärkte Bildung des entsprechenden linearen Hydroaminoalkylierungsproduktes ebenso angestrebt war, sollte versucht werden, ähnlich phosphorylierte Aminopyridinato-Ligandenvorstufen darzustellen. Allerdings musste davon ausgegangen werden, dass der Pivaloyl-Rest in **112** auf Grund der hohen Oxophilie des Titans nicht zu den erwünschten, reaktiven Titankomplexen für die Hydroaminoalkylierung führen würde.

Somit wurde nach alternativen Ligandenmotiven mit Phosphorsubstitution gesucht.




**Schema 61**: Versuch zur Darstellung 2-(Aminotrimethylsilyl)-6-(diphenylphosphanyl)pyridin (**115**).[70]

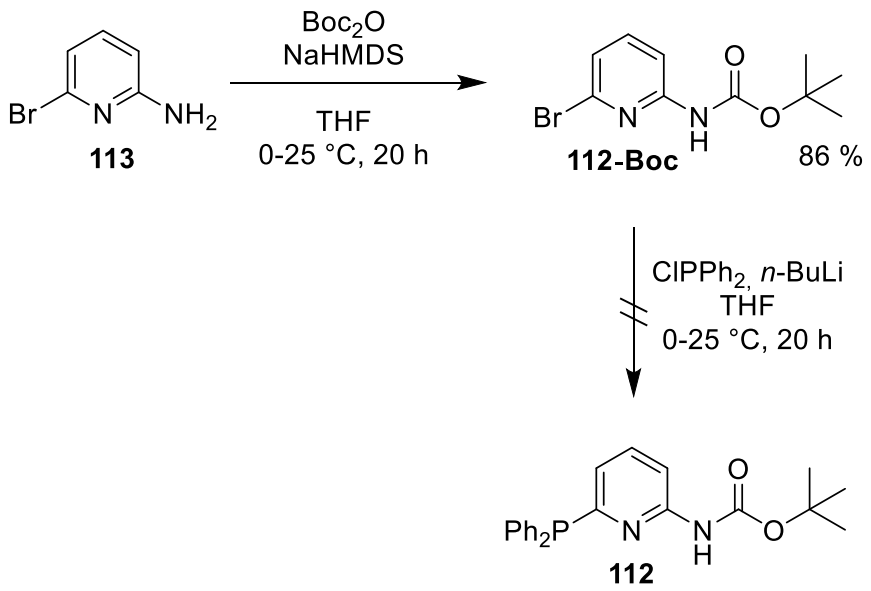
Breit et al. stellten 2009 eine Synthese zur Darstellung von 3-Diphenylphosphanylanilin vor, die über die Schützung des Amins mit Hilfe von TMSCl verlief.[70] Das analoge Vorgehen wurde ausgehend vom 2-Amino-6-brompyridin (**113**) getestet (Schema 61). Zwar konnte nach Umsetzung von **113** mit TMSCl und den entsprechenden Aufreinigungsschritten sowohl eine Salzbildung als auch die Bildung eines braun-gelben Öls beobachtet werden, allerdings bestätigte weder eine entsprechende GC-Analytik noch die $^{1}$H NMR Analytik die Bildung von **114**. Dennoch wurde das erhaltene Öl in einem kleinen Ansatz mit frisch destilliertem und unter Schutzgas aufbewahrtem Chlordiphenylphosphan umgesetzt, jedoch, wie zu erwarten war, ohne eine entsprechende Bildung an **115** zu erreichen.



**Schema 62**: Versuchte Umsetzung von 2-Amino-6-brompyridin (**113**) mit 2 Äquivalenten TMSCl.

Es wurde im Anschluss dann noch versucht, zunächst die Bis(trimethylsilyl)-Verbindung **113**-**TMS** darzustellen, aber auch in diesem Fall konnte zwar wieder eine entsprechende Salzbildung beobachtet werden, allerdings bestätigte keinerlei Analytik die Bildung von **113**-**TMS**.

Auf Grund dieser erfolglosen Versuche sollte versucht werden, die Aminogruppe zunächst mit $Boc_2O$ zu schützen, bevor an 6-Position die funktionelle Gruppe eingeführt werden sollte (Schema 63). Falls dies glücken sollte, könnte dann N-alkyliert und entsprechend wieder entschützt werden.




**Schema 63**: Versuchte Überführung von 2-Amino-6-brompyridin in das Carbamat **112**-**Boc**[71] und anschließende Einführung der funktionellen Gruppe.

So wurde zwar erfolgreich 2-Amino-6-brompyridin (**113**) in Gegenwart von NaHMDS zum entsprechenden Carbamat **112**-**Boc** mit einer Ausbeute von 86 % umgesetzt, doch auch in diesem Fall war es nicht möglich, Diphenylphosphan als funktionelle Gruppe einzuführen. Es wurde zwar nach Aufarbeitung ein hellgelber Feststoff erhalten, bei dem es sich jedoch, wie das $^{1}$H NMR Spektrum bestätigte, um *tert*-Butylpyridin-2-ylcarbamat (**64**-**Boc**) handelte (Abb. 5).

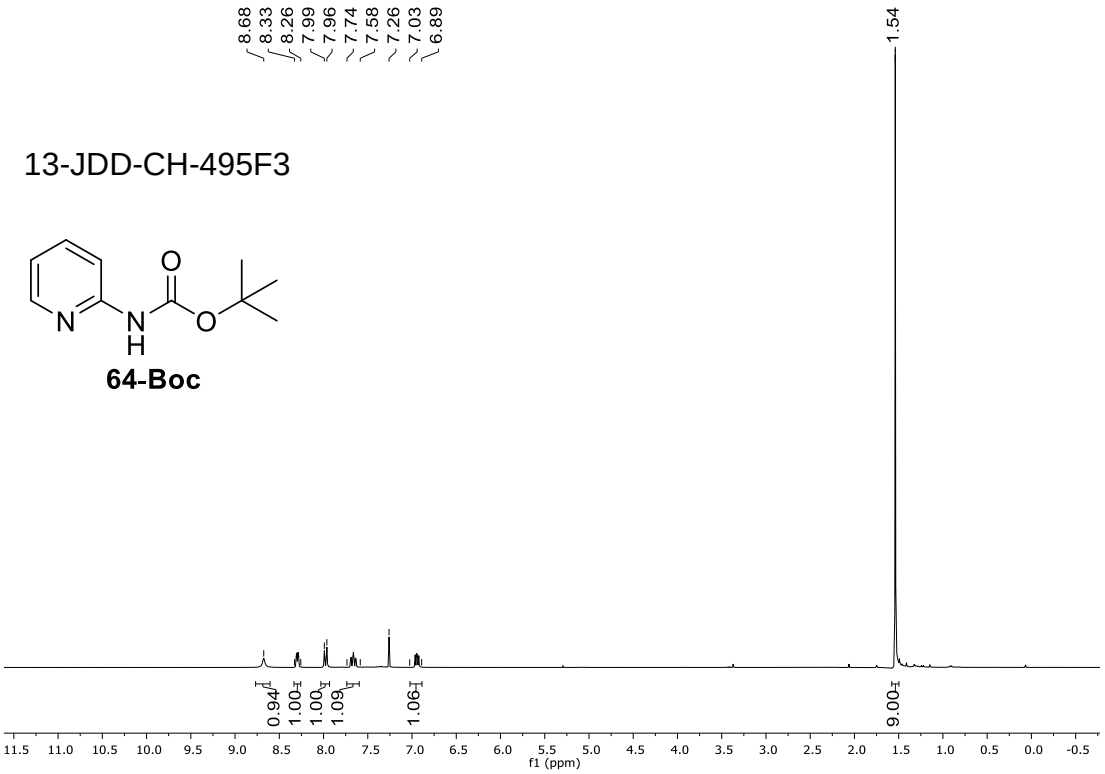
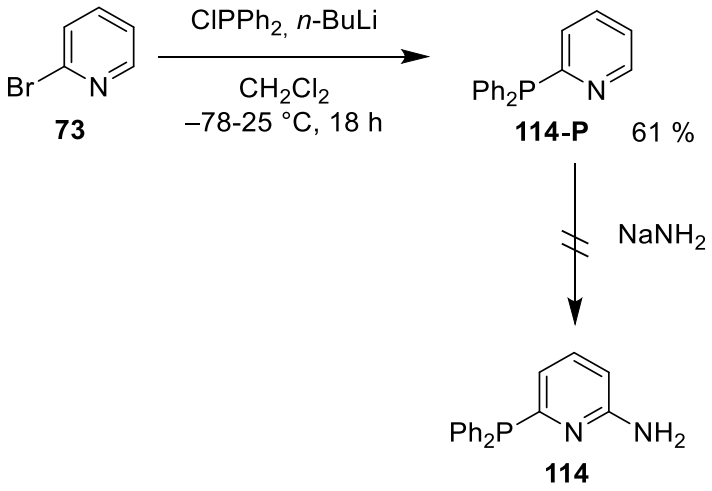



**Abb. 5**: $^{1}$H NMR Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$) des erhaltenen Feststoffes aus Versuch in Schema 63.

Dem $^{1}$H NMR Spektrum ist deutlich zu entnehmen, dass **64**-**Boc** in diesem Versuch gebildet wurde. So kann eindeutig sogar das weit ins Tieffeld verschobene breite Singulett bei $\delta$ = 8.68 ppm dem N-H-Proton zugeordnet werden, wie auch die anderen Signale im aromatischen Bereich den entsprechenden Protonen am Pyridin. Folglich muss bei der Reaktion von **112**-**Boc** mit Chlordiphenylphosphan das Halogen gegen ein Wasserstoffatom ausgetauscht worden sein.

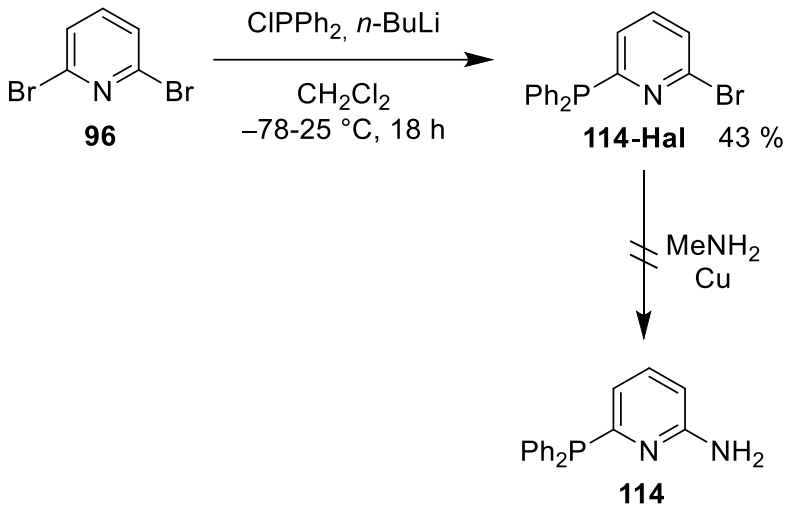
Als eine weitere Möglichkeit wurde überlegt, zunächst die Phosphorfunktionalisierung durchzuführen, um danach das Amin in der 2-Position einzuführen (Schema 64).




**Schema 64**: Versuchte Umsetzung von 2-Brompyridin (**73**) zu 2-(Diphenylphosphanyl)pyridin (**114**-**P**)[72] und anschließende Umsetzung zum primären Amin **114**.

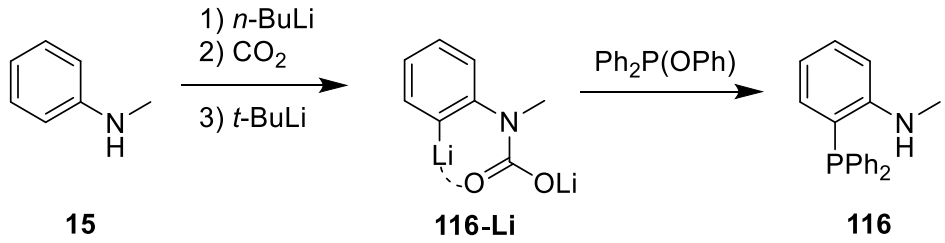
Die Reaktion von 2-Brompyridin (**73**) mit Chlordiphenylphosphan verlief mit einer guten Ausbeute zu **114**-**P**. Als Überlegung war danach angedacht, die Aminofunktionalität über eine Tschitschibabin-Reaktion einzuführen. Diese erfordern zumeist jedoch sehr harsche Bedingungen,[73] so dass zunächst 2-(Diphenylphosphanyl)pyridin (**114**-**P**) selbst als Ligandenvorstufe in der Hydroaminoalkylierung getestet wurde.

Gleichzeitig hierzu wurde noch versucht, 2,6-Dibrompyridin (**96**) zunächst mit Chlordiphenylphosphan umzusetzen. Dies gelang auch mit guter Ausbeute von 43 % an 2-(Diphenylphosphanyl)-6-brompyridin (**114**-**Hal**). Die sich anschließende, geplante Ullmann-Kupplung zum primären Amin **114** wurde dann jedoch zunächst hinten angestellt und **114**-**Hal** zunächst als Ligandenvorstufe getestet (Schema 65).




**Schema 65**: Versuchte Umsetzung von 2,6-Dibromopyridin (**96**) zu 2-(Diphenylphosphanyl)-6-bromopyridin (**114**-**Hal**)[72] und anschließende Umsetzung zum primären Amin **114**.

Lee et al. stellten 2013 Zr- und Hf-Komplexe für Polymerisationsreaktionen vor, die Phosphino-Amido-Liganden trugen.[74] Sodann wurde auch versucht, ausgehend vom *N*-Methylanilin (**15**) eine entsprechende Liganden-vorstufe **116** zu synthetisieren (Schema 66).



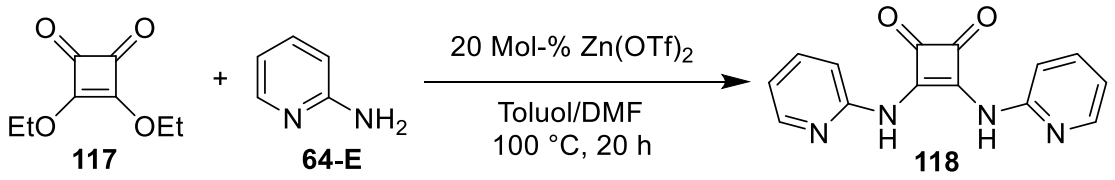

**Schema 66**: Versuchte Darstellung von 2-(Diphenylphosphanyl)-*N*-methylanilin (**116**).[74]

Hierzu wurde *N*-Methylanilin (**15**) zunächst mit *n*-BuLi am Stickstoffatom deprotoniert, wodurch es als Salz erhalten werden sollte, welches nach Vorlegen in trockenem Diethylether mit $CO_2$ versetzt werden sollte. Im durchgeführten Versuch wurde hierzu Trockeneis geschmolzen und das verdampfende $CO_2$ über einen mit Calciumchlorid gefüllten Trockenturm in die auf –78 °C gekühlte Diethylether-Salz-Mischung eingeleitet. So wurde zwar das Auflösen des Niederschlages beobachtet, jedoch fiel nach Erwärmen auf Raumtemperatur kein erneuter Feststoff aus. Dennoch wurde die Mischung, wie in der Literatur beschrieben,[74] wieder auf –20 °C gekühlt, bevor durch Zugabe von *t*-BuLi schließlich die *ortho*-lithiierte Zwischen-

stufe **116**-**Li** entstehen sollte. Allerdings konnte auch nach Zugabe von $Ph_2P(OPh)$ keine Produktbildung an **116** festgestellt werden. Bei etwaigen Versuchen, diese Ligandenvorstufe doch noch einmal zu synthetisieren, ist es sicherlich ratsam, direkt mit $CO_2$ als Gas zu arbeiten, um mögliche Verunreinigungen auszuschließen und das Gas direkt in die Reaktionsapparatur einzuleiten.

Ähnlich zu den von Schafer et al. vorgestellten Ligandensystemen (s. Kapitel 1.1) sollte zudem noch versucht werden; Quadratsäureamide als Ligandenvorstufen in der Hydroaminoalkylierung einzusetzen.

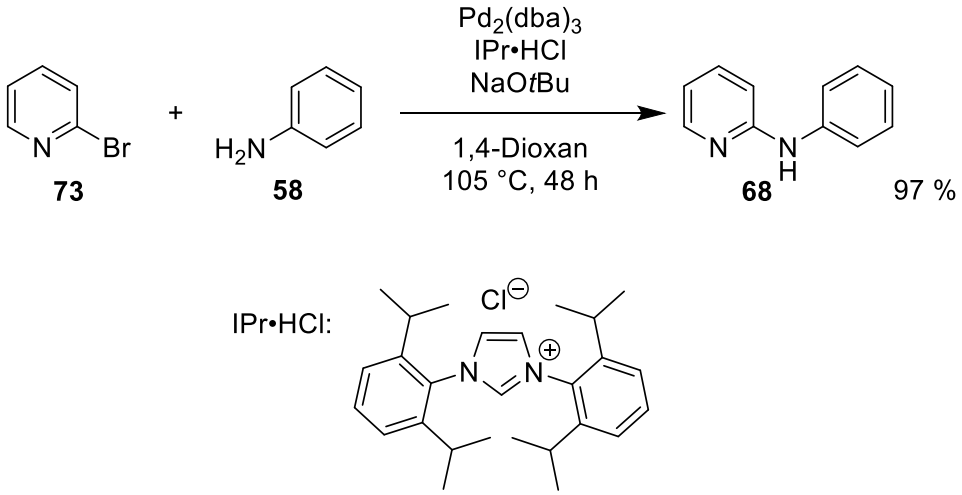
Hierzu wurden von Taylor et al. 2010 einfache Kondensationsreaktionen zwischen Quadratsäureestern und primären Aminen vorgestellt (Schema 67).[75]




**Schema 67:** Kondensationsreaktion zur Darstellung von 3,4-Bis(2-aminopyridin)cyclobut-3-en-1,2-dion (118).[75]

Unter katalytischem Zusatz von Zink(II)triflat als Lewis-Säure konnte so auch erfolgreich der Quadratsäurediethylester (**117**) mit 2-Aminopyridin (**64**-**E**) zum Amid **118** in einer mit der Literatur vergleichbaren Ausbeute von 86 % umgesetzt werden und **118** wurde als gelber Feststoff erhalten. Auf die weitere Synthese unterschiedlich substituierter Quadratsäureamide wurde jedoch zunächst verzichtet, da zunächst einmal im Screening der Ligandenvorstufen überprüft werden sollte, ob die hohe Oxophilie des Ti-Zentrums nicht die katalytische Aktivität unterbinden würde.

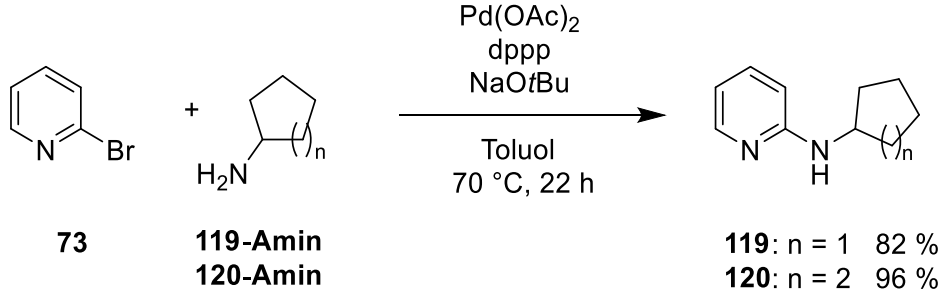
Wie bereits erwähnt, stellte sich die Synthese von am Amin-Stickstoff arylierten Aminopyridinen als aufwendiger heraus. Es musste hierbei auf übergangsmetallvermittelte Reaktionen zurückgegriffen werden (Schema 68).[76]




**Schema 68**: Buchwald-Hartwig-Kreuzkuppung zur Synthese von 2-(Phenylamino)pyridin (**68**) in Gegenwart eines Pd/Imidazoliumsalz-Systems.[76]

Durch diese Pd-katalysierte Aminierung in Gegenwart eines nucleophilen N-heterocyclischen Carbens als Ligand nach 48 Stunden Reaktionslaufzeit bei einer Temperatur von 105 °C konnte so 2-(Phenylamino)pyridin (**68**) nach Aufarbeitung mit einer sehr guten Ausbeute von 97 % isoliert werden.

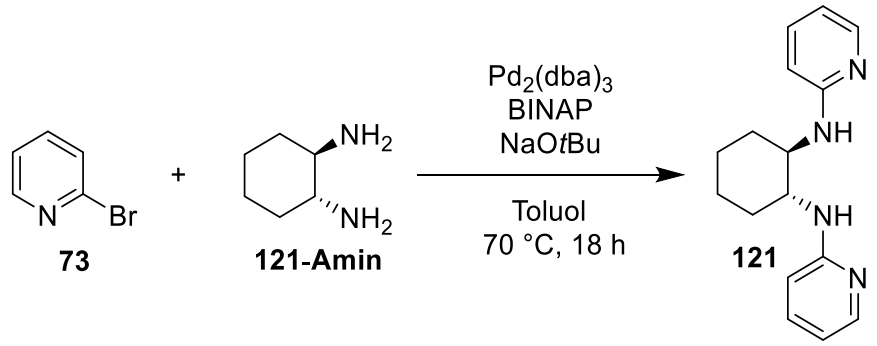
Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplungs-Reaktionen ermöglichten dann die Synthese weiterer substituierter Aminopyridine (Schema 69).[77]




**Schema 69**: Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplung zur Synthese von 2-(Cyclopentylamino)pyridin (**119**) und von 2-(Cyclohexylamino)-pyridin (**120**).[77]

Über diese übergangsmetallvermittelte Reaktion war nicht nur **119** mit einer Ausbeute von 82 %, sondern auch **120** mit einer hervorragenden Ausbeute von 96 % zugänglich, wobei eine Reaktionstemperatur von 70 °C und eine Reaktionslaufzeit von 22 Stunden völlig ausreichend waren. Buchwald et al. zeigten auch auf, dass es unter Zusatz von 2,2‘-Bis(diphenylphosphin)-1,1‘-binaphthyl (im Folgenden: BINAP) als Ligand sogar möglich ist *trans*-1,2-

Diaminocyclohexan (**121**-**Amin**) mit einem dreifachen Überschuss an 2-Brompyridin (**73**) zum triarylierten Diamin umzusetzen. Da *trans*-1,2-Diaminocyclohexan (**121**-**Amin**) zwei stereogene Zentren aufweist, wurde versucht, durch Reaktion mit zwei Äquivalenten an 2-Brompyridin (**73**) das diarylierte Diamin **121** zu erhalten (Schema 70). Dieses würde als Ligandenvorstufe eine chirale Umgebung am Ti-Zentrum induzieren und so eventuell eine stereoselektive Hydroaminoalkylierung zugänglich machen.




**Schema 70**: Versuch einer Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplung zur Darstellung des Diamins **121**.

Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung konnte so dann auch eine Fraktion isoliert werden, die **121** enthielt (Abb. 6).

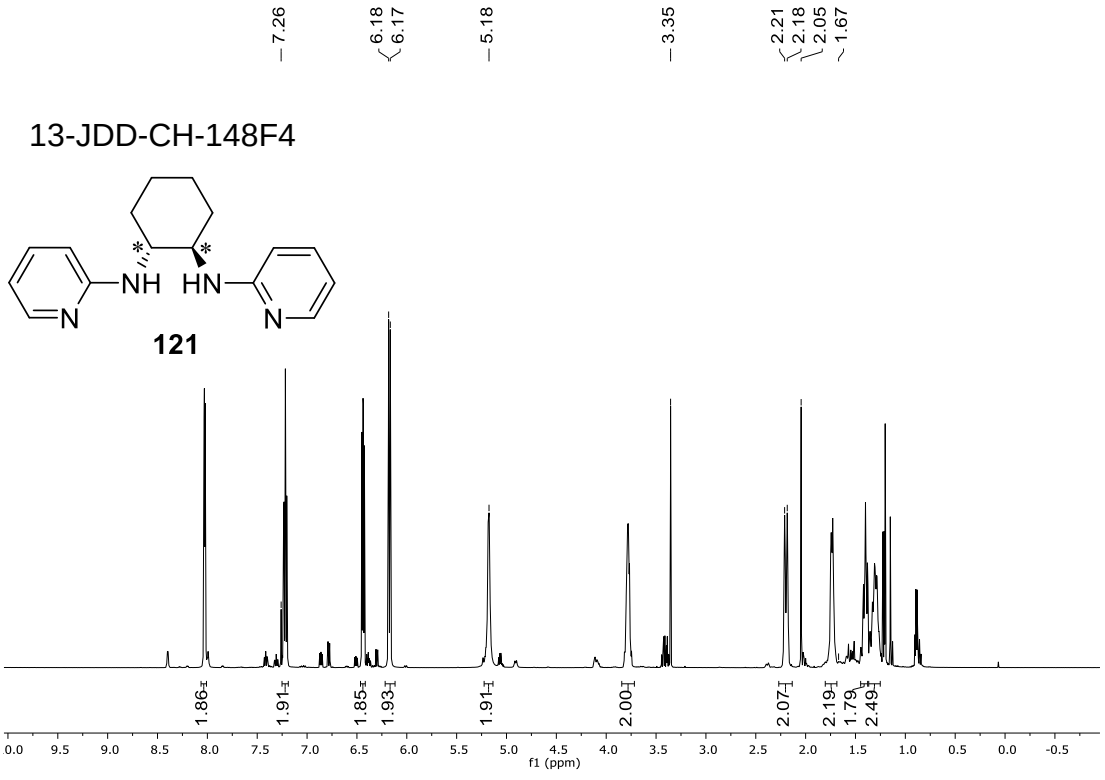



**Abb. 6**: $^{1}$H NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) der **121** enthaltenen Fraktion.

Zunächst einmal sind dem $^{1}$H NMR Spektrum deutlich die den beiden Pyridin-Ringen zuzuordnenden Signale im Bereich von $\delta$ = 6.17 ppm bis $\delta$ = 8.06 ppm zu entnehmen. Auf Grund der $C_2$-Symmetrie von **121** ergibt sich ein Signalsatz für diese acht Protonen. Das breite Singulett bei $\delta$ = 5.18 ppm hingegen lässt sich den N-H-Protonen zuordnen, während das Multiplett bei $\delta$ = 3.71-3.84 ppm durch die mit * gekennzeichneten Protonen hervorgerufen wird. Im Hochfeld sind schließlich noch die Signale der Cyclohexyl-Protonen zu finden. Allerdings muss festgehalten werden, dass, wie das $^{1}$H NMR Spektrum deutlich zeigt, noch Verunreinigungen vorhanden sind. Dies zeigt sich auch im dazugehörigen $^{13}$C NMR Spektrum (Abb. 7), das wiederum noch deutlicher die Bildung von **121** belegt.

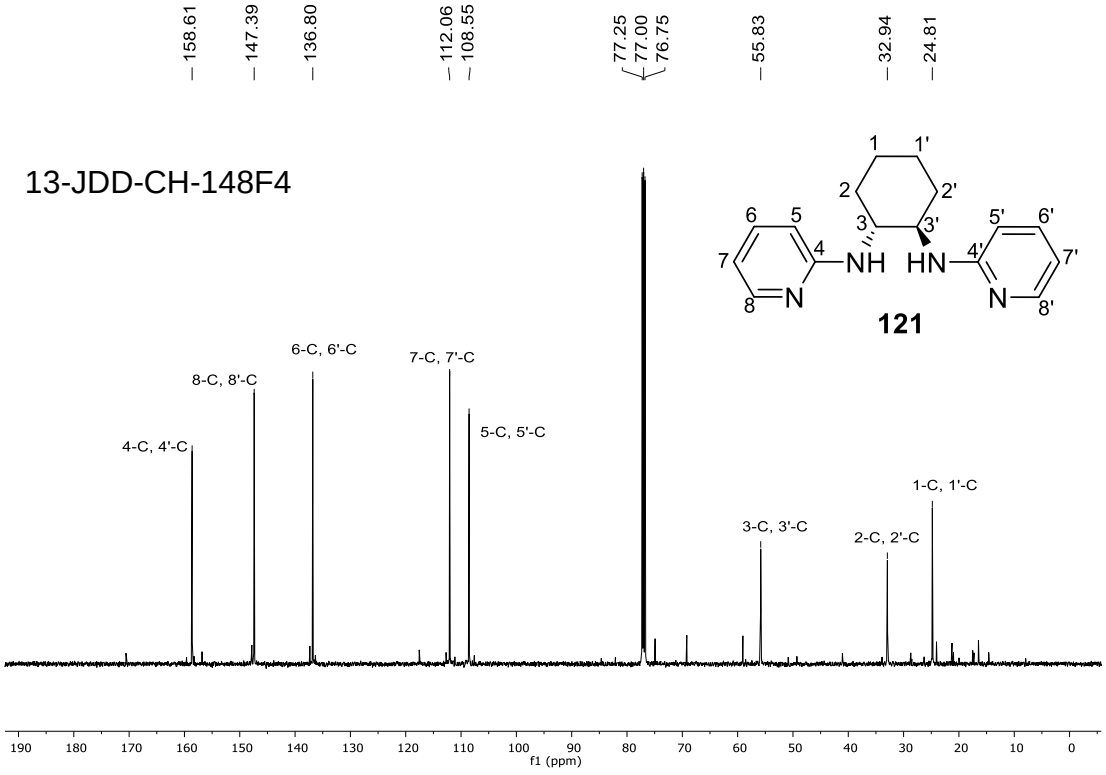
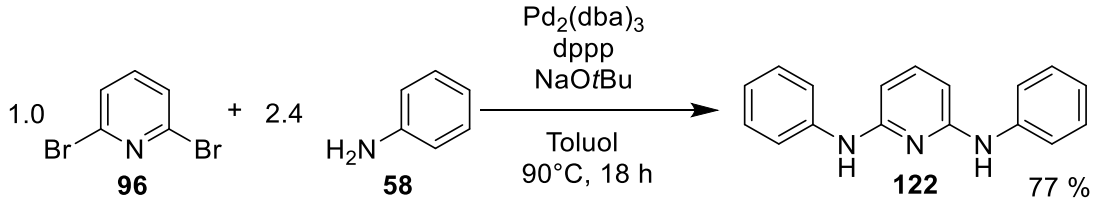



**Abb. 7**: $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) der **121** enthaltenen Fraktion.

Auf Grund der Symmetrieeigenschaften von **121** wird das $^{13}$C NMR Spektrum sehr übersichtlich, da nur acht, an Stelle von 16 Signalen zuzuordnen sind. Diese lassen sich eindeutig auf Grund der Verschiebung auf die einzelnen Kohlenstoffatome zurückführen. Auch das DEPT-135 bestätigt diese Zuordnung: So weisen die Signale bei $\delta$ = 24.8 ppm und bei $\delta$ = 32.9 ppm eine negative Phase auf, so dass es sich um die vier $CH_2$-Gruppen des

Cyclohexylringes handeln muss. Das Signal bei $\delta$ = 55.8 ppm hingegen zeigt einen positiven Wert, hierbei handelt es sich folglich um 3-C und 3‘-C. Im aromatischen Bereich ist einzig das Signal bei $\delta$ = 158.6 ppm im DEPT-135 nicht zu sehen, das entspricht den quartären Kohlenstoffatomen 4-C und 4‘-C. Die restlichen Signale weisen wiederum eine positive Phase auf, so dass es sich um die Pyridinring-Kohlenstoffatome handeln muss. Unglücklicherweise konnten nur einige Milligramm dieser Verbindung isoliert werden und leider gelang der Versuch im Anschluss nicht noch einmal, so dass auf diese Verbindung als potentielle Ligandenvorstufe nicht zurückgegriffen werden konnte.

Allerdings weist **121** bereits eine chelatisierende Ligandeneinheit auf, so dass im Folgenden die Synthese von Bis(phenylamino)pyridinen durchgeführt werden sollte. 2,6-Bis(phenylamino)pyridin (**122**) war bereits von Buchwald et al. erfolgreich synthetisiert worden (Schema 71).[77]



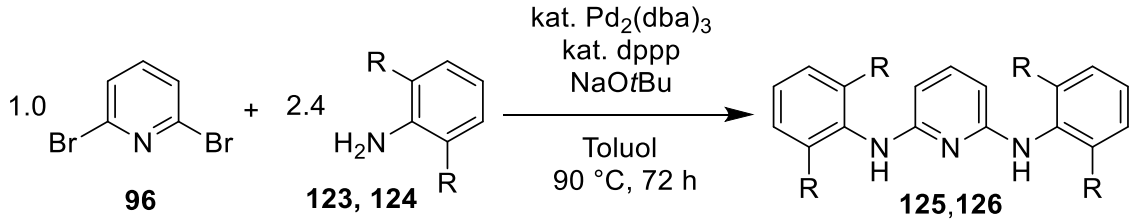

**Schema 71**: Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplung zur Synthese von 2,6-Bis(phenylamino)pyridin (**122**).[77]

Hierbei wurde 2,6-Dibrompyridin (**96**) mit 2.4 Äquivalenten Anilin (**58**) in Gegenwart von $Pd_2(dba)_3$ (4 Mol-%) als Präkatalysator, dppp als Phosphan-Ligand (8 Mol-%) und NaO*t*Bu als Base erfolgreich zu 2,6-Bis(phenylamino)pyridin (**122**) umgesetzt. Die im Vergleich zur Literatur (86 %) geringere Ausbeute von 77 % lässt sich durch die geänderte Aufarbeitung erklären. Während Buchwald et al. nach Säulenchromatographie einen braunen Feststoff erhielten, war es möglich, **122** als hell-gelben Feststoff nach Umkristallisation aus Petrolether (40/60) zu gewinnen.[78]

Um den sterischen Anspruch der Phenylringe näher untersuchen zu können, sollte im Folgenden zudem versucht werden, unterschiedlich in 2- und 6-Position substituierte Aniline mit 2,6-Dibrompyridin umzusetzen. Hierzu wurden zunächst erneut Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplungen mit

2,6-Dimethylanilin (**123**) und mit 2,6-Diisopropylanilin (**124**) versucht (Tabelle 20).

**Tabelle 20**: Versuchte Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplungen von 2,6-Dibrompyridin (**96**) mit 2,6-Dimethylanilin (**123**) und mit 2,6-Diisopropylanilin (**124**).




| Nr. | R | $Pd_2(dba)_3$ [Mol-%] | dppp [Mol-%] | Ausbeute [%][a] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $CH_3$ | 2 | 4 | - |
| | (**123**) | | | (**125**) |
| 2 | *i*-Pr | 2 | 4 | - |
| | (**124**) | | | (**126**) |
| 3 | $CH_3$ | 4 | 8 | - |
| | (**123**) | | | (**125**) |
| 4 | *i*-Pr | 4 | 8 | - |
| | (**124**) | | | (**126**) |

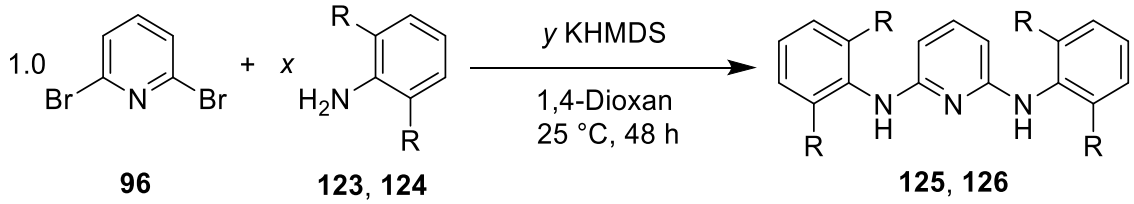
[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Wie aus Tabelle 20 ersichtlich wird, konnte unter den bei der in der Literatur angewendeten Reaktionsbedingungen (2 Mol-% $Pd_2(dba)_3$, 4 Mol-% dppp, 90 °C)[77] keinerlei entsprechende Produktbildung beobachtet werden, obwohl bereits die Reaktionszeit drastisch auf 72 Stunden erhöht worden war (Tabelle 20, Einträge 1 und 2). Eine entsprechende Reaktionskontrolle per GC ließ stets nur die Signale der Edukte deutlich erkennen. Auch eine Verdopplung der Präkatalysatorladung und der Menge an dppp (Tabelle 20, Einträge 3 und 4) erbrachte keinerlei Umsatz.

2009 stellten Frech et al. eine übergangsmetallfreie Methode zur Aminierung von Arylhalogeniden vor.[79] Hierbei wurden unterschiedliche Arylhalogenide mit einer ganzen Reihe an primären und sekundären Aminen in Gegenwart von Kaliumbis(trimethylsilylamid) (im Folgenden: KHMDS) als Base und mit 1,4-Dioxan als Lösungsmittel bei Raumtemperatur zu den entsprechenden

*N*-arylierten Aminen umgesetzt. Dies wurde dann auch zur Synthese von **125** und **126** versucht (Tabelle 21).

**Tabelle 21**: Versuchte baseninduzierte Aminierung von 2,6 Dibromo-pyridin (**96**) zu den zweifach arylierten Pyridinen **125** und **126**.

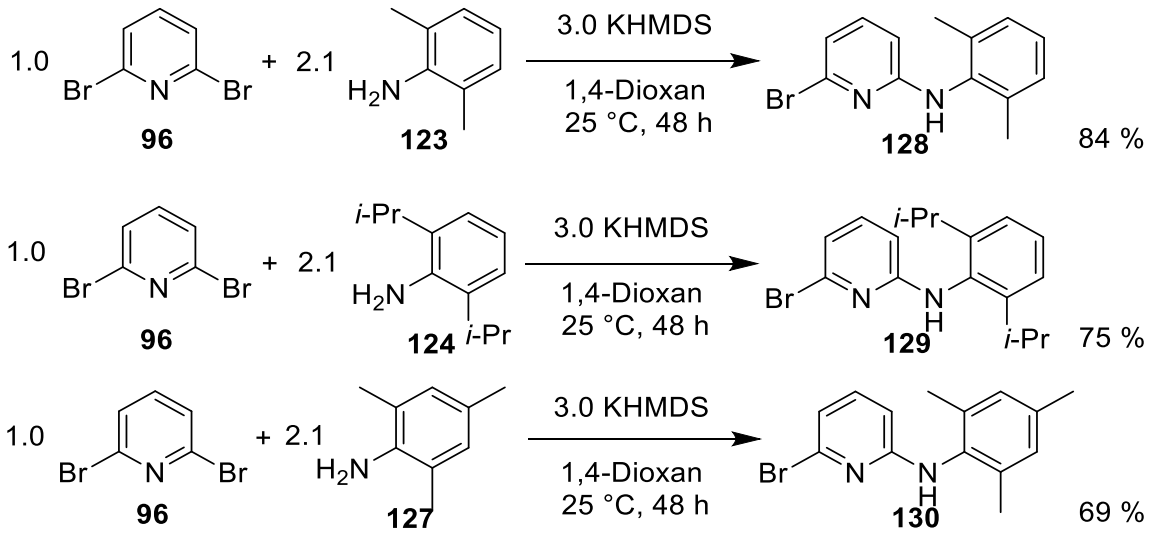



**96** **123**, **124** **125**, **126**

| Nr. | R | *x* [Äquivalente] | *y* [Äquivalente] | Ausbeute [%][a] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $CH_3$ (**123**) | 2.1 | 3.0 | - |
| 2 | *i*-Pr (**124**) | 2.1 | 3.0 | - |
| 3 | $CH_3$ (**123**) | 4.0 | 4.0 | - |
| 4 | *i*-Pr (**124**) | 4.0 | 4.0 | - |

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

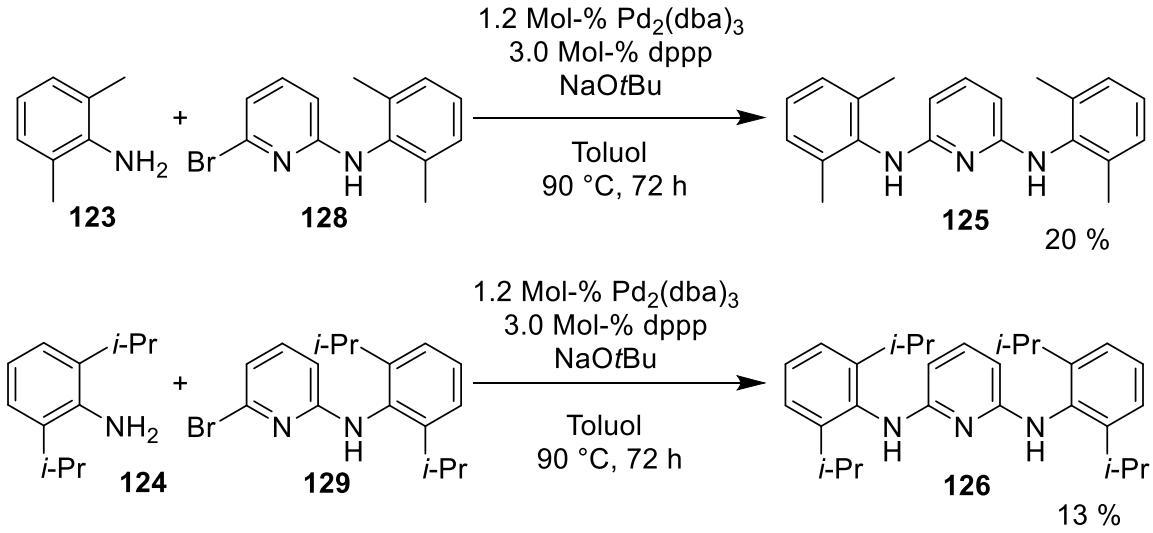
Bei einem leichten Überschuss an 2,6-Dimethylanilin (**123**, Tabelle 21, Eintrag 1) bzw. an 2,6-Diisopropylanilin (**124**, Tabelle 21, Eintrag 2) und in Gegenwart eines dreifachen Überschusses an Base, die in der Glove-Box unter vollständigem Ausschluss von Wasser abgewogen wurden, war die entsprechende Bildung der zweifach arylierten Pyridine **125** und **126** nicht feststellbar. Auch ein großer Überschuss an Amin sowie an Base (Tabelle 21, Einträge 3 und 4) führte nicht zu dem gewünschten Ergebnis. Allerdings konnten die mono-arylierten Verbindungen isoliert werden (Schema 72).




**Schema 72**: Mono-Aminierung von 2,6-Dibrompyridin (**96**) in Gegenwart von KHMDS.

Zur erfolgreichen, direkten Aminierung war der leichte Überschuss an Amin und Base völlig ausreichend, der erhöhte Überschuss aus Tabelle 21, Einträge 3 und 4 führte nicht zur vermehrten Bildung von **125** und **126**. So konnten nach Aufarbeitung **128** mit einer Ausbeute von 84 % als farbloser Feststoff und **129** mit einer Ausbeute von 75 % als hell-gelber Feststoff gewonnen werden. Mit diesem Syntheseprotokoll konnte schließlich noch erfolgreich 2,6-Dibrompyridin (**96**) mit 2,4,6-Trimethylanilin (**127**) zum mono-arylierten Pyridin **130** mit einer guten Ausbeute von 69 % umgesetzt werden.

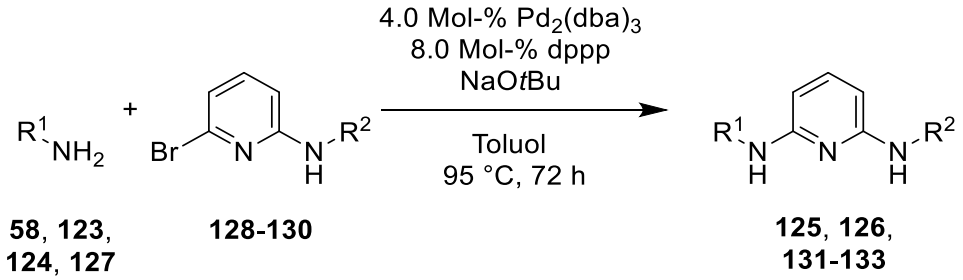
Da die Verbindungen **128**-**130** jeweils noch eine Halogensubstitution aufwiesen, wurde im Anschluss versucht, diese Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplungen zu unterwerfen (Schema 73).

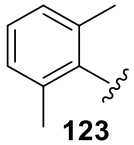
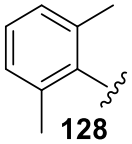
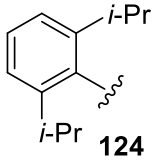
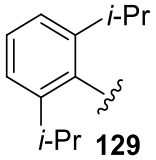
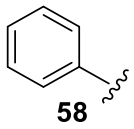
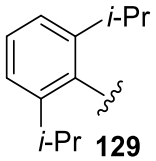
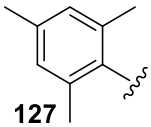
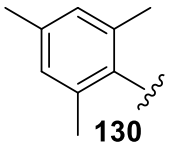
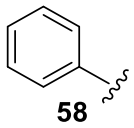
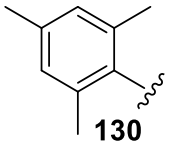



**Schema 73**: Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplung der mono-arylierten Verbindungen **128** und **129**.

Die in der Literatur beschriebenen Reaktionsbedingungen (1.2 Mol-% $Pd_2(dba)_3$, 3.0 Mol-% dppp, 90 °C) führten in beiden Fällen auch nach einer Reaktionslaufzeit von 72 Stunden zu nur mäßigen Ausbeuten an **125** und **126** (20 % bzw. 13 %). Eine Erhöhung sowohl der Katalysatorladung auf 4.0 Mol-%, der Menge an dppp auf 8.0 Mol-% als auch der Temperatur um 5 °C jedoch führte zu mittelmäßigen bis sehr guten Ausbeuten der zweifach arylierten Pyridine **125**, **126**, **131**-**133** (Tabelle 22).

**Tabelle 22**: Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplung zur Synthese von unterschiedlich substituierten Bis(arylamino)pyridinen **125**, **126**, **131**-**133**.



| Nr. | $R^1$ | $R^2$ | Ausbeute [%][a] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **123** |  **128** | 72 (**125**) |
| 2 |  *i*-Pr *i*-Pr **124** |  *i*-Pr *i*-Pr **129** | 64 (**126**) |
| 3 |  **58** |  *i*-Pr *i*-Pr **129** | 91 (**131**) |
| 4 |  **127** |  **130** | 38 (**132**) |
| 5 |  **58** |  **130** | 69 (**133**) |

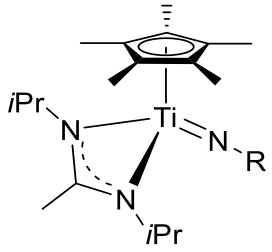
[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

So konnte schließlich **125** nach säulenchromatographischer Aufarbeitung als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 72 % erhalten werden (Tabelle 22, Eintrag 1). Während die diisopropylsubstituierte Verbindung **126** ebenso noch mit einer guten Ausbeute von 64 % (Tabelle 22, Eintrag 2) zu erreichen war, erwies sich die Synthese ausgehend vom Mesitylamin (**127**) als weniger erfolgreich, denn **132** konnte nur mit einer mittelmäßigen Ausbeute von 38 % erhalten werden (Tabelle 22, Eintrag 4). Im Gegensatz dazu zeigte sich die Einführung eines einfachen Phenylrestes über die Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplung als wesentlich erfolgreicher: So konnten das gemischte Bisaminopyridin **131** mit 91 % und **133** mit 69 % nach entsprechender Säulenchromatographie jeweils als Feststoff gewonnen werden. Allgemein fällt in Tabelle 22 auf, dass, je sterisch anspruchsvoller der entweder schon vorhandene Rest $R^2$ oder der einzuführende Rest $R^1$ ist, desto geringer fällt die Ausbeute nach erfolgreicher Kreuzkupplung aus. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Syntheseprotokoll aus zunächst baseninduzierter Aminierung und anschließender übergangsmetallvermittelter Kreuzkupplung

den Zugang zu unsymmetrisch substituierten Bis(arylamino)pyridinen ermöglicht.

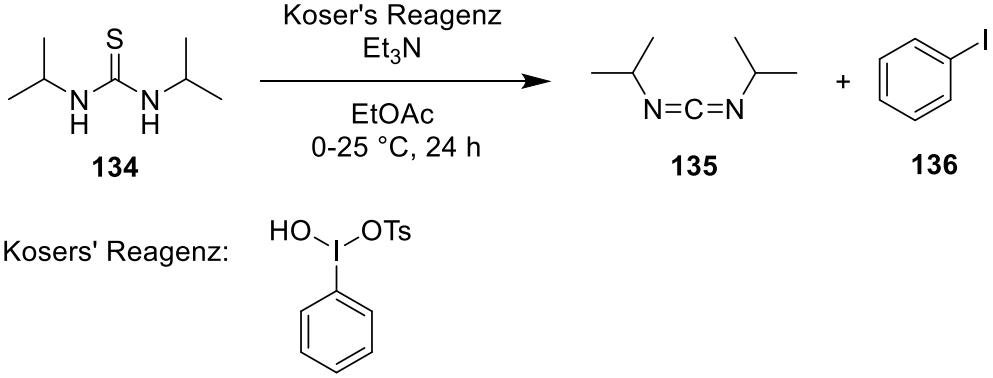
### 4.1.2 Formamidine

Mountford et al. stellten 2013 Cyclopentadienyl-Amidinat-Ti-Komplexe vor, die nicht nur mit $CO_2$, $CS_2$ sowie Isocyanaten sondern auch mit Hydrazonen Reaktionen eingingen (Schema 74).[80]




**Schema 74**: Cyclopentadienyl-Amidinat-Ti-Komplexe nach Mountford et al.[80]

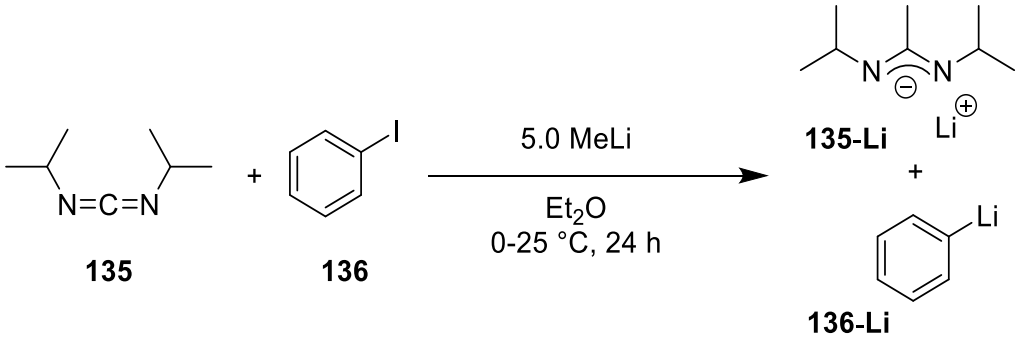
Da das in diesen Komplexen auftauchende Strukturmotiv einer N-C-N-Einheit den als Ligandenvorstufen verwendeten Aminopyridinen recht ähnlich ist, wurde versucht ein solches Ligandensystem ebenfalls zu synthetisieren (Schema 75).




**Schema 75**: Darstellung des Diisopropylcarbodiimids (**135**).[81]

Hierzu wurde gemäß Literatur[81] 1,3-Diisopropylthioharnstoff (**134**) mit dem hypervalenten Iod(III)-Reagenz, auch Koser's Reagenz genannt, in einer Dehydrosulfurierungs-Reaktion umgesetzt, sodass mit Phenyliodid (**136**) verunreinigtes **135** mit einer Ausbeute von 63 % als farbloses Öl erhalten wurde. Als Nebenprodukt entsteht zusätzlich noch Phenyliodid (**136**). Zunächst wurde noch versucht die Reaktionslösung per Säulenchromatographie und/oder Destillation aufzureinigen, jedoch konnte immer nur noch das Phenyliodid (**136**) rein erhalten werden. Da dieses im

nächsten Syntheseschritt durch Umsetzung mit Methyllithium abgefangen werden sollte (Schema 76),[82] wurde auf eine weitere Aufreinigung verzichtet.

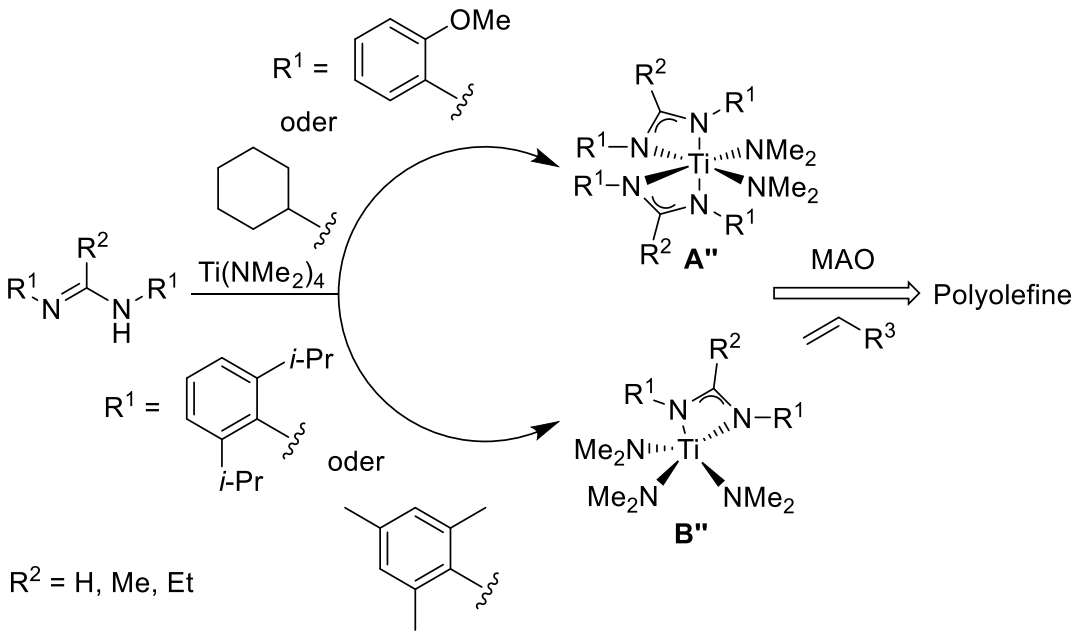



**135** **136** **135-Li** **136-Li**

**Schema 76**: Methylierung des Carbodiimids **135** mit Methyllithium.[82]

Hierzu wurde das Carbodiimid **135** unter Schutzgas in trockenem Diethylether gelöst und nach Kühlen auf 0 °C wurde Methyllithium hinzugegeben. Nach Kältedestillation wurde der weiße Rückstand dann noch mit trockenem *n*-Hexan gewaschen, um die letzten Resten an Phenyllithium, die in diesem Lösungsmittel löslich sein sollten, zu entfernen. Allerdings war der gewonnene Rückstand in keinem deuterierten Lösungsmittel löslich, so dass keinerlei NMR Analytik durchgeführt werden konnte. Auch erwies sich das vermeintliche Produkt **135**-**Li** als stark pyrophor – ob dies noch Resten an MeLi zuzuschreiben ist, ist nicht auszuschließen. Daher wurde auf den Einsatz von **135**-**Li** als Ligand verzichtet.

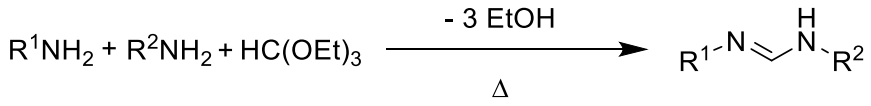
Jedoch stellt der von Mountford beschriebene Cyclopentadienyl-Amidinat-Ti-Komplex nicht die einzig literaturbekannte Verbindung dar, die die chelatisierende, heteroallylische, den Aminopyridinen ähnliche N-C-N-Einheit trägt. So stellten Eisen et al. 2013 mehrere Gruppe-4 Komplexe vor, die ihren Einsatz in Polymerisationsreaktionen von Propylen und Ethylen fanden (Schema 77).[83]




**Schema 77**: Symmetrische Gruppe 4 Amidinat-Komplexe nach Eisen et al.[83]

Besonders erwähnenswert sei an dieser Stelle, dass sich die Stöchiometrie des Liganden/Ti-Zentrums durch die Größe der Amidinat-Liganden steuern lässt. Wird als $R^1$ beispielsweise ein einfacher Cyclohexylrest eingesetzt, so ergibt sich der entsprechende 2:1-Komplex (Ligand zu Metall) **A‘‘**. Die Verwendung eines diisopropylphenylsubstituierten Formamidins jedoch führt zu einem Mono(amidinat)komplex **B‘‘**.

Abgesehen von dieser Möglichkeit, die Anzahl labiler Liganden am Ti-Zentrum zu steuern, stellen die Formamidine ($R^2$ = H) zudem eine leicht zugängliche Klasse von Ligandenvorstufen dar (Schema 78).[84]

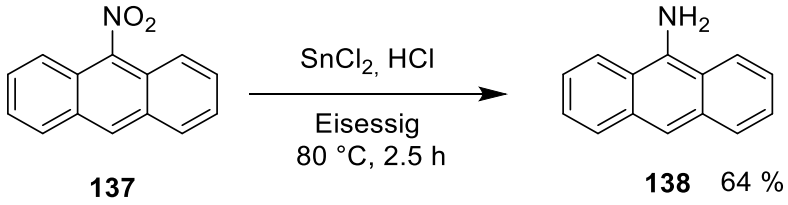



**Schema 78**: Darstellung der Formamidine.

Hierbei werden das primäre Amin (bei asymmetrisch substituierten Formamidinen entsprechend noch ein zweites Amin) sowie Triethylorthoformiat solange erhitzt, bis sich das entsprechende Formamidin bildet.

Um auch im Fall dieser Ligandenvorstufenklasse nicht nur den sterischen Einfluss der Formamidine auf die Katalyse untersuchen zu können, wurde

zunächst noch 9-Aminoanthracen (**138**) nach einer Methode von Jones et al. dargestellt (Schema 79).[85]



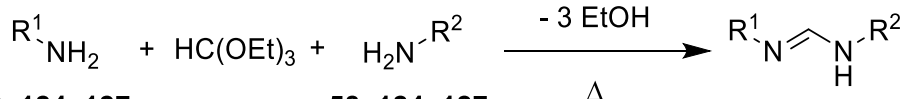

**137** **138** 64 %

**Schema 79**: Darstellung von 9-Aminoanthracen (**138**) ausgehend von 9-Nitroanthracen (**137**).[85]

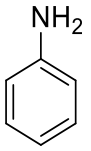
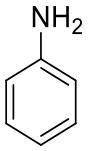
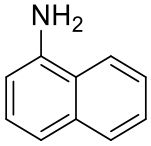
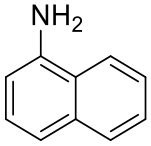
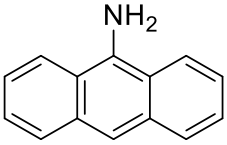
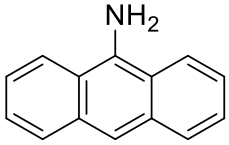
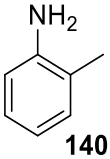
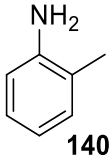
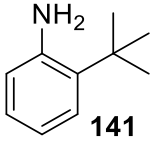
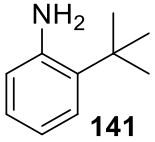
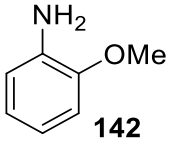
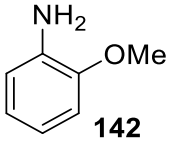
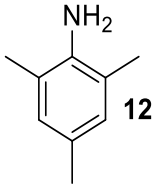
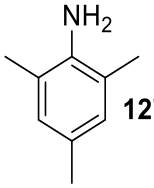
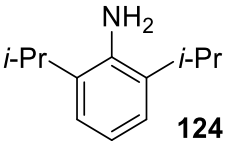
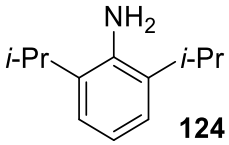
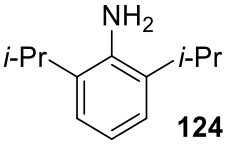
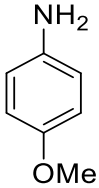
Hierzu wurde kommerziell erhältliches 9-Nitroanthracen (**137**) in Eisessig vorgelegt und dann mit in konzentrierter Salzsäure suspendiertem Zinn(II)chlorid zum 9-Aminoanthracen (**138**) in einer Ausbeute von 64 % reduziert.

Im Folgenden wurde nun eine ganze Reihe an primären Aminen zur Darstellung der entsprechenden Formamidine umgesetzt (Tabelle 23).

**Tabelle 23**: Darstellung unterschiedlich substituierter Formamidine.




**58**, **124**, **127**, **138-142** **58**, **124**, **127**, **138-143** **144-152**

| Nr. | Amin $R^1$-$NH_2$ | Amin $R^2$-$NH_2$ | Ausbeute [%][a] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **58** |  **58** | 83 (**144**) |
| 2 |  **139** |  **139** | 96 (**145**) |
| 3 |  **138** |  **138** | 42 (**146**) |
| 4 |  **140** |  **140** | 88 (**147**) |
| 5 |  **141** |  **141** | 89 (**148**) |
| 6 |  **142** |  **142** | 84 (**149**) |
| 7 |  **127** |  **127** | 85[b] (**150**) |
| 8 |  **124** |  **124** | 72[c] (**151**) |
| 9 |  **124** |  **143** | 62[d] (**152**) |

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Das Produkt wurde als Gemisch zweier Rotationsisomere erhalten, gemäß $^1$H NMR Spektrum ein Verhältnis von 37:63. [c] Das Produkt wurde als Gemisch zweier Rotationsisomere erhalten, gemäß $^1$H NMR Spektrum im Verhältnis von 6:94. [d] Das Produkt wurde als Gemisch zweier Isomere erhalten.

Wie Tabelle 23 zu entnehmen ist, verlief die Synthese aller angestrebter Formamidine mit guten bis sehr guten Ausbeuten. Während die Umsetzung

von Anilin (**58**) und 1-Aminonaphthalin (**139**) zu den entsprechend symmetrischen Produkten **144** und **145** sehr erfolgreich war (83 % respektive 96 % Ausbeute, Tabelle 23, Einträge 1 und 2), konnte wahrscheinlich auf Grund der Größe des Amins das entsprechende aus 9-Aminoanthracen (**138**) dargestellten Formamidin **146** nur in einer geringeren Ausbeute von 42 % (Tabelle 23, Eintrag 3) erhalten werden. Auch wurde eine Substitution in *ortho*-Position am Amin in dieser Reaktion toleriert, wie Tabelle 23, Einträge 4-6 eindrucksvoll belegen. Die Ausbeuten scheinen auch nicht von einer elektronenschiebenden (Tabelle 23, Einträge 4-6) Substitution am Aromaten abhängig zu sein. Darüber hinaus ließ sich auch erfolgreich 2,4,6-Trimethylanilin (**127**) zum entsprechenden Formamidin **150** mit einer Ausbeute von 85 % umsetzen (Tabelle 23, Eintrag 7). Eine Erhöhung des sterischen Anspruches in 2-und 6-Position am Amin hingegen wirkte sich eindeutig auf den Umsatz aus, wie das Beispiel in Tabelle 23, Eintrag 8 zeigt. Darüber hinaus konnte noch erfolgreich ein sich aus 2,6-Diisopropylanilin (**124**) und 4-Methoxyanilin (**143**) zusammensetzendes Formamidin **152** gewonnen werden.

Jedoch ist anzumerken, dass die symmetrischen Formamidine als Rotationsisomere vorliegen, deren Umwandlung ineinander wiederum abhängig von Substituenten und Lösungsmitteln sind.[84a] Dies zeigte sich in den vorliegenden Fällen bei den in 2- und in 6-Position substituierten Formamidinen **150** und **151** (Tabelle 23, Einträge 7 und 8), wobei im Fall des 2,4,6-Trimethylanilins (**127**) das Vorhandensein der beiden Isomere im $^{1}$H NMR Spektrum deutlicher sichtbar war (Abb. 8).

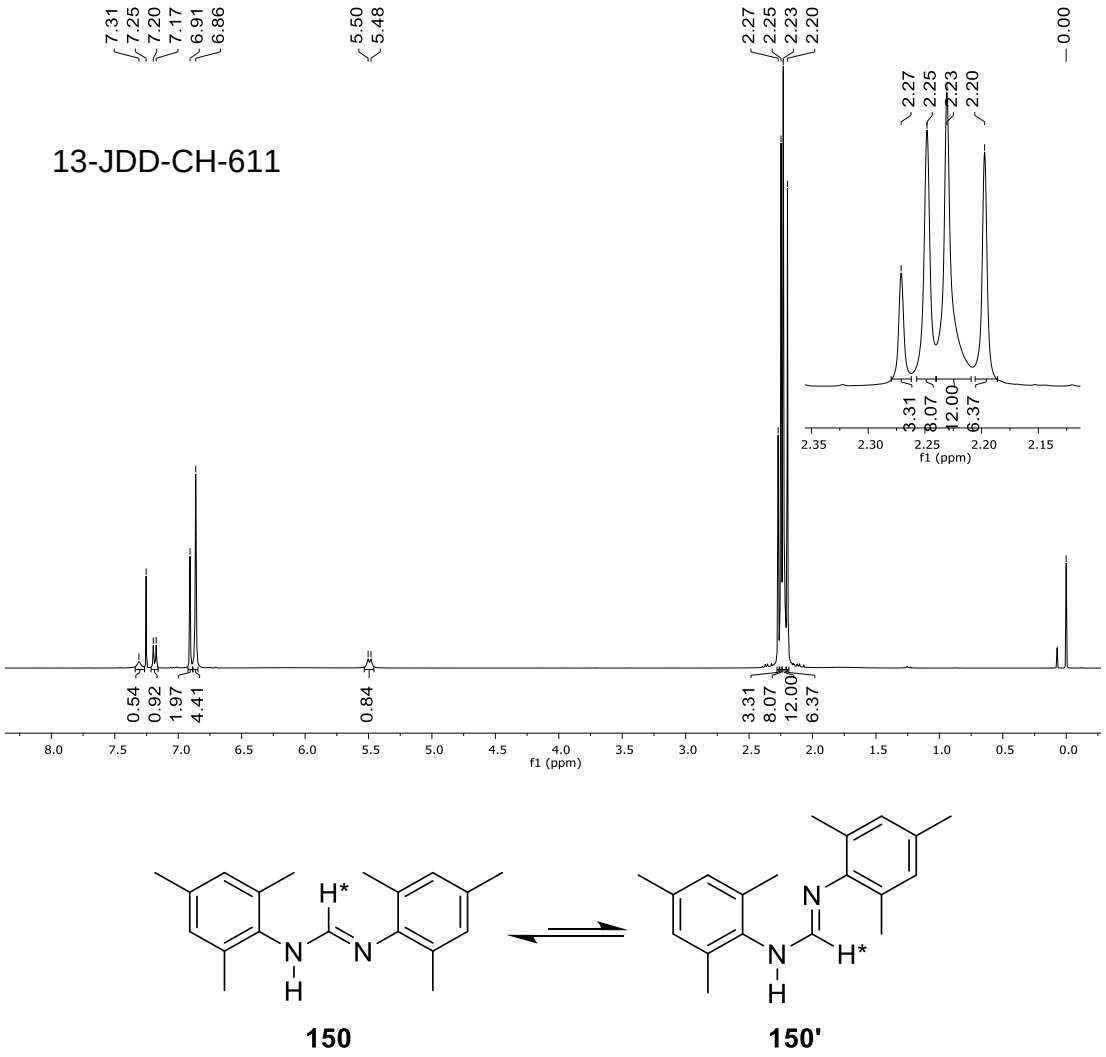
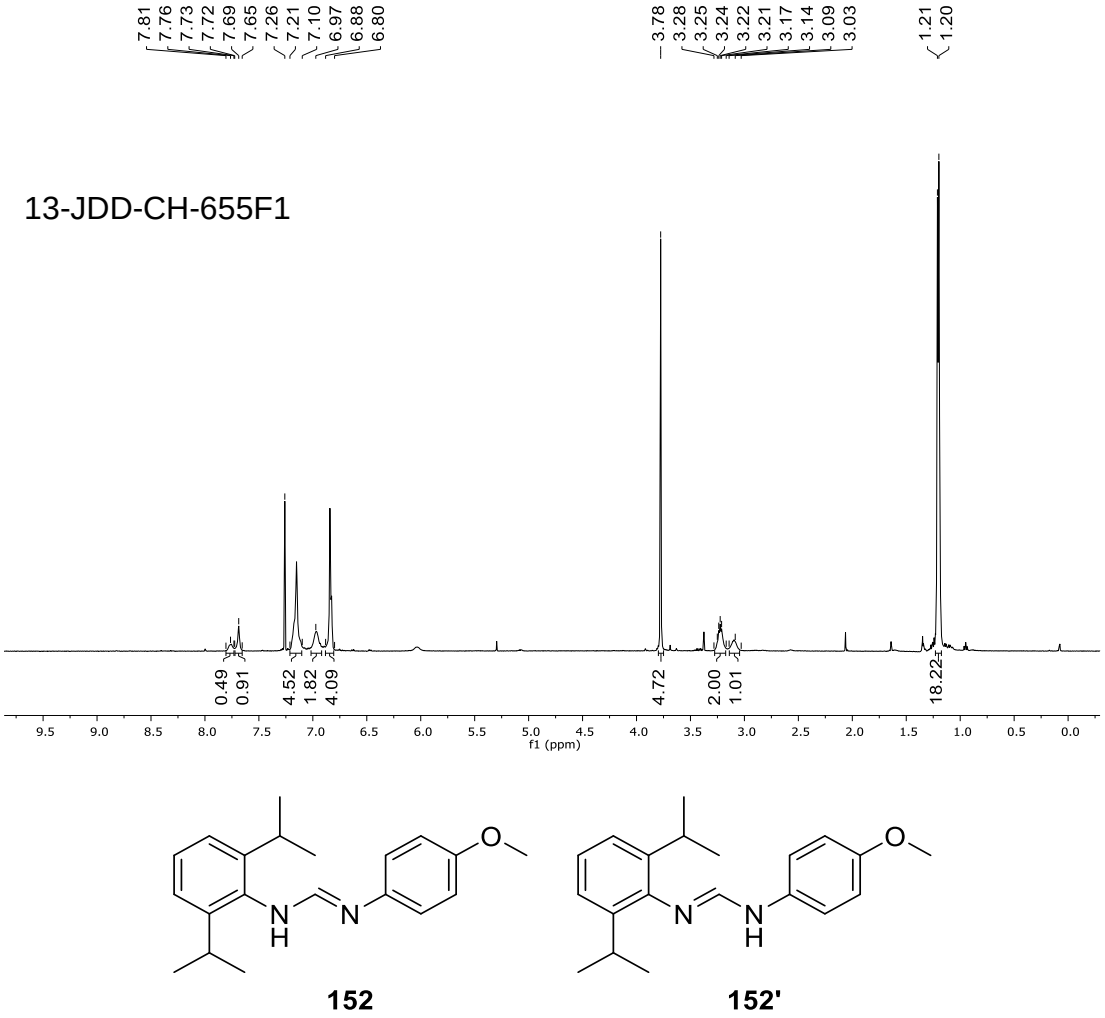



**Abb. 8**: $^{1}$H NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) der Rotationsisomere **150** und **150'**.

So lassen sich zunächst im Hochfeld bei einer Verschiebung zwischen $\delta$ = 2.20 ppm und $\delta$ = 2.27 ppm 4 Singulett-Signale erkennen, die eindeutig den Methylgruppen am aromatischen System zuzuordnen sind. Diese Aufspaltung der Methylsignale ist auf die durch die C-N-Doppelbindung gegebene, eingeschränkte Drehbarkeit im Molekül zurückzuführen, so dass sich jeweils für die in *ortho*-Position befindlichen 4 Methylgruppen 2 Signale wie auch für die in *para*-Position zu findenden 2 Methylgruppen 2 Signale ergeben. Weiter tieffeldverschoben zeigt sich bei $\delta$ = 5.49 ppm ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^{3}J_{H,H}$ = 11.3 Hz, dies ist dem am N gebundenen H zuzuordnen. Diese Kopplungskonstante spiegelt sich auch in dem H* zuzuordnenden Dublett bei $\delta$ = 7.19 ppm wieder ($^{3}J_{H,H}$ = 11.6 Hz), folglich muss es sich hierbei um Verbindung **150** handeln, da nur in diesem

Rotationsisomer H und H* *trans*-ständig zueinander sind und dies die hohe Kopplungskonstante erklärt. Das Signal für H* des Isomers **150‘** wiederum ist bei einer Verschiebung von $\delta$ = 7.31 ppm zu finden, was sich als breites Singulett zeigt. Aufgrund der Integrale der Signale für H* konnte nun davon ausgegangen werden, dass **150** in $CDCl_3$ als Lösungsmittel und bei Messtemperatur als Hauptisomer vorliegt.

Bei dem unsymmetrisch substituierten Formamidin **152** waren im $^1H$ NMR Spektrum auch zwei isomere Formen ersichtlich (Abb. 9).



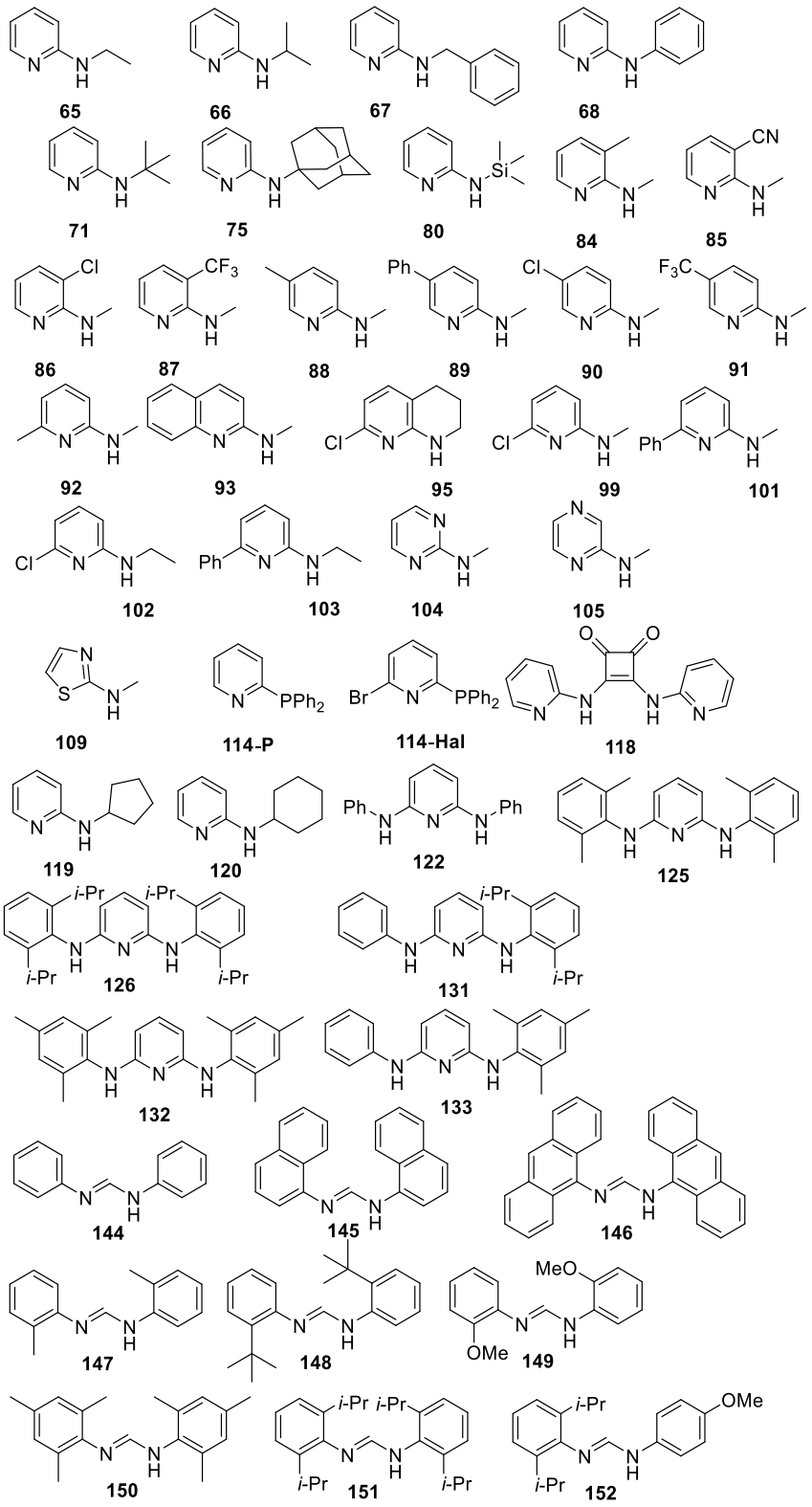

**152** **152'**

**Abb. 9**: $^1H$ NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) der Isomere **152** und **152‘**.

Wie aus Abb. 9 ersichtlich wird, zeigt sich in diesem $^1H$ NMR Spektrum ein fast doppelter Signalsatz. So zeigt sich beispielsweise zwischen δ = 3.03 ppm und $\delta$ = 3.14 ppm ein Multiplett mit einem Integral von 1 und zwischen $\delta$ = 3.17 ppm und $\delta$ = 3.28 ppm ein weiteres Multiplett mit einem Integral von 2. Beide Signale sind jeweils der CH-Gruppe der Isopropyl-Einheit zuzuordnen, d.h.

eines der beiden Isomere **152** und **152‘** lag eindeutig im Überschuss (67:33) vor. Leider war es auch durch Analyse der 2D-Spektren nicht möglich zu bestimmen, welches Isomer als Hauptisomer vorlag. Auch eine gezielte Kristallisation gelang leider nicht, so dass auch keine Aussage über das Verhältnis per Röntgenstrukturanalyse gemacht werden konnte. Da jedoch die Formamidine als Ligandenvorstufen Einsatz finden sollten und in den entsprechenden Komplexen die Stellung der C=N-Bindung hinfällig wurde, wurde auf weitere, nähere Bestimmung der beiden Isomere verzichtet.

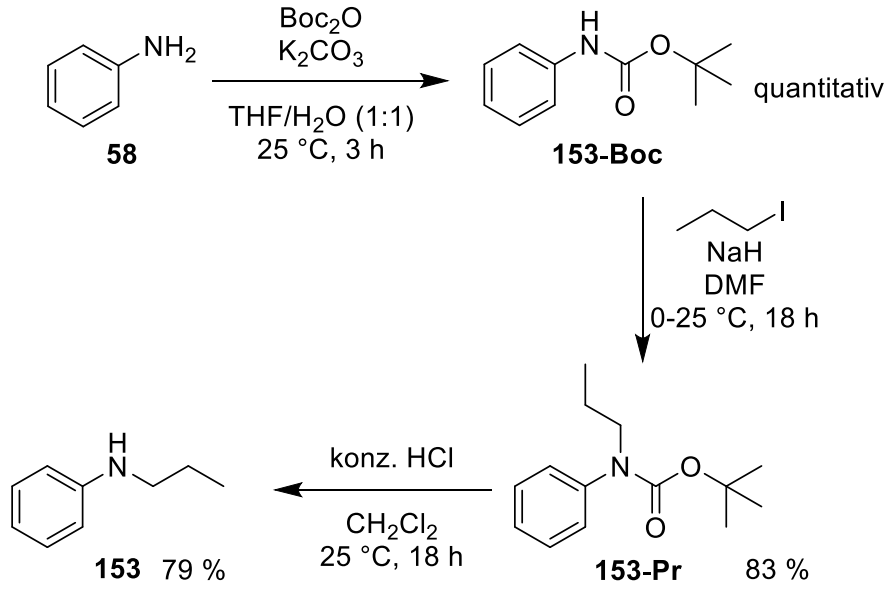
Im folgenden Schema 80 sind nun noch einmal zur besseren Übersicht alle synthetisierten Ligandenvorstufen gezeigt.




**Schema 80**: Übersicht über alle synthetisierten Ligandenvorstufen.

## 4.2 Synthese der sekundären Amine

Zuweilen stellte es sich als kostengünstiger heraus, die für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung benötigten, sekundären Amine selbst darzustellen. Darüber hinaus lässt sich über diesen Weg auch die Reinheit der eingesetzten Edukte wesentlich besser steuern. Dies sei hier am Beispiel des *N*-Propylanilins (**153**) gezeigt (Schema 81), das bei Acros Organics und Sigma-Aldrich mittlerweile nicht mehr kommerziell erhältlich ist.

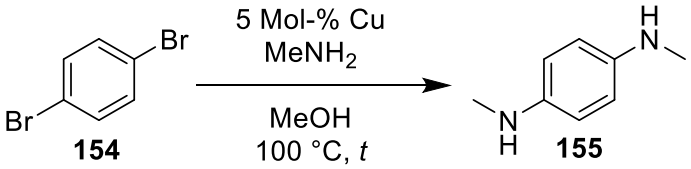



**Schema 81**: Dreistufige Synthese des *N*-Propylanilins (**153**) ausgehend von Anilin (**58**).

Gemäß der bereits für die Synthese der Aminopyridine angestrengten Überlegungen (s. Kapitel 4.1.1) wurde auch in diesem Fall zunächst die primäre Aminofunktionalität des Anilins (**58**) mit $Boc_2O$ in Gegenwart einer Base (hier: Kaliumcarbonat) geschützt und so das Carbamat **153**-**Boc** als gelbes Öl in quantitativer Ausbeute erhalten.[86] Der Zusatz der Base unterstützte hier sicherlich die Verkürzung der Reaktionszeit auf 3 Stunden, verglichen mit der entsprechenden Umsetzung der Aminopyridine mit $Boc_2O$, die jeweils 24 Stunden in Anspruch nahmen (s. Kapitel 4.1.1). Die Alkylierung wurde wieder zunächst unter den für die Aminopyridine ermittelten Reaktionsbedingungen durchgeführt (Propyliodid als Alkylierungsreagenz, NaH als Base in DMF als Lösungsmittel). Allerdings musste nach GC-Kontrolle festgestellt werden, dass eine Reaktionszeit von 5 Stunden nur zu einem etwa

30%igen Umsatz führte. Allerdings gelang es nach Rühren der Reaktionsmischung über Nacht **153**-**Pr** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 83 % zu erhalten. Dieses wurde dann ohne weitere Aufreinigung direkt in Gegenwart konzentrierter Salzsäure zum entsprechenden sekundären Amin **153** mit einer Ausbeute von 79 % entschützt. Bevor *N*-Propylanilin (**153**) Anwendung in entsprechenden intermolekularen Hydroaminoalkylierungs-experimenten fand, wurde es noch einmal destilliert und danach gemäß der „Freeze-Pump-Thaw"-Methode entgast.

Ein weiteres interessantes Edukt für die intermolekulare Hydroamino-alkylierung stellt das *N*,*N*'-Dimethyl-1,4-phenylendiamin (**155**) dar, da es interessant wäre, ob beide Methylgruppen eine entsprechende Reaktion eingehen würden. So wurde zunächst versucht, **155** über eine Ullmann-Kupplung darzustellen (Schema 82).



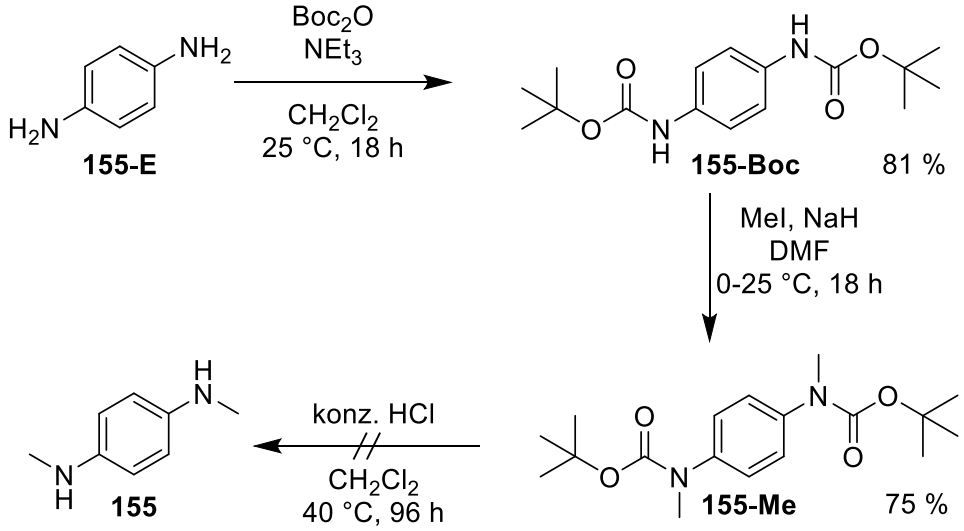

**154** **155**

**155**: *t* = 3 h 0 %
*t* = 16 h 0 %
*t* = 48 h 0 %
*t* = 96 h 0 %

**Schema 82**: Versuchte zweifache Cu-katalysierte Ullmann-Kupplung zur Darstellung von *N*,*N*'-Dimethyl-1,4-phenylendiamin (**155**).[87]

Hierbei sollte 1,4-Dibrombenzol (**154**) mit Methylamin (2.0 M in MeOH) in Gegenwart von elementarem Kupferpulver als Katalysator in einem verstärkten Schlenkrohr auf 100 °C erhitzt werden. Allerdings konnte nach der in der Literatur angegebenen Reaktionszeit von 16 Stunden kein entsprechender Umsatz festgestellt werden.[87] Sowohl eine Verkürzung der Zeit auf 3 Stunden als auch eine Verlängerung der Zeit auf 24 oder sogar 96 Stunden ließ nach entsprechender GC-Analyse immer nur das Vorhandensein des 1,4-Dibrombenzols (**154**) feststellen. In der Literatur ist als Lösungsmittel Wasser angegeben worden, auch dies wurde in einem 96-stündigen Versuch noch einmal getestet, jedoch ohne Erfolg. So wurde als alternative

Syntheseroute wieder auf die Sequenz aus „Schützung des primären Amins – Alkylierung – Entschützung“ zurückgegriffen (Schema 83).




**Schema 83**: Versuchte dreistufige Synthese des *N*,*N*‘-Dimethyl-1,4-phenylendiamins (**155**).

Zunächst wurde das kommerziell erhältliche 1,4-Diaminobenzol (**155**-**E**) in Gegenwart von Triethylamin als Base erfolgreich zum Carbamat **155**-**Boc** mit einer Ausbeute von 81 % umgesetzt.[88] Die im Vergleich zum Anilin (**58**) längere Reaktionslaufzeit von 18 Stunden lässt sich mit der zweifachen Schützung erklären. Die entsprechende Alkylierungsreaktion verlief wiederum mit einer guten Ausbeute von 75 %, so dass **155**-**Me** als farbloses Öl erhalten werden konnte. Leider war es nicht möglich, dieses Carbamat erfolgreich zum sekundären Amin zu entschützen. Weder Rühren über Nacht bei Raumtemperatur in Gegenwart konzentrierter Salzsäure noch Verlängern der Reaktionslaufzeit auf 96 Stunden führte zu einem Umsatz von **155**-**Me**. Es wurde dann noch versucht, die Entschützung bei erhöhter Temperatur (40 °C) durchzuführen und dann konnte erstmalig per GC die Bildung eines weiteren Signals beobachtet werden (Abb. 10).

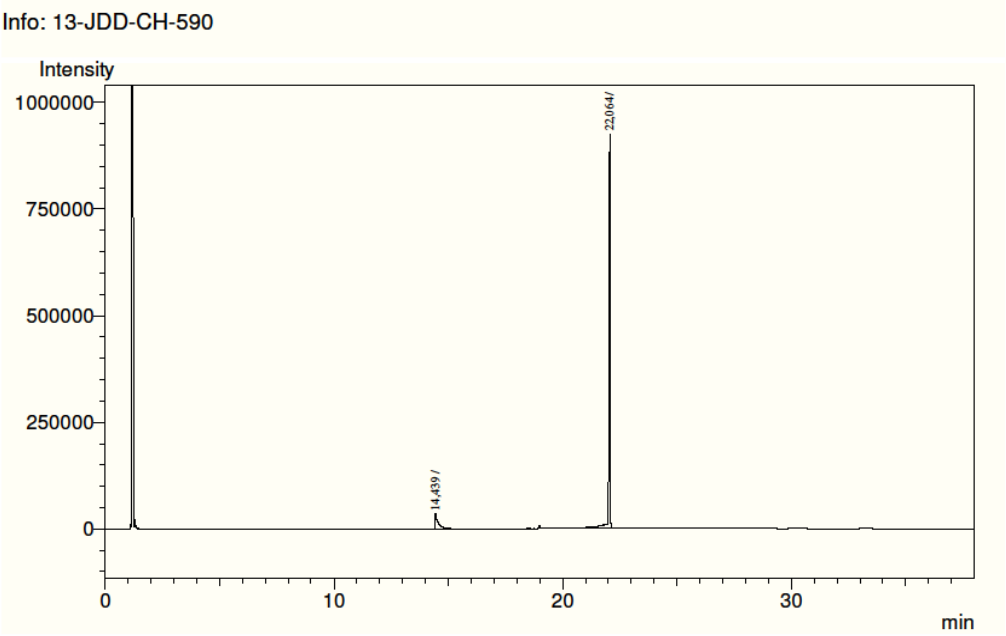
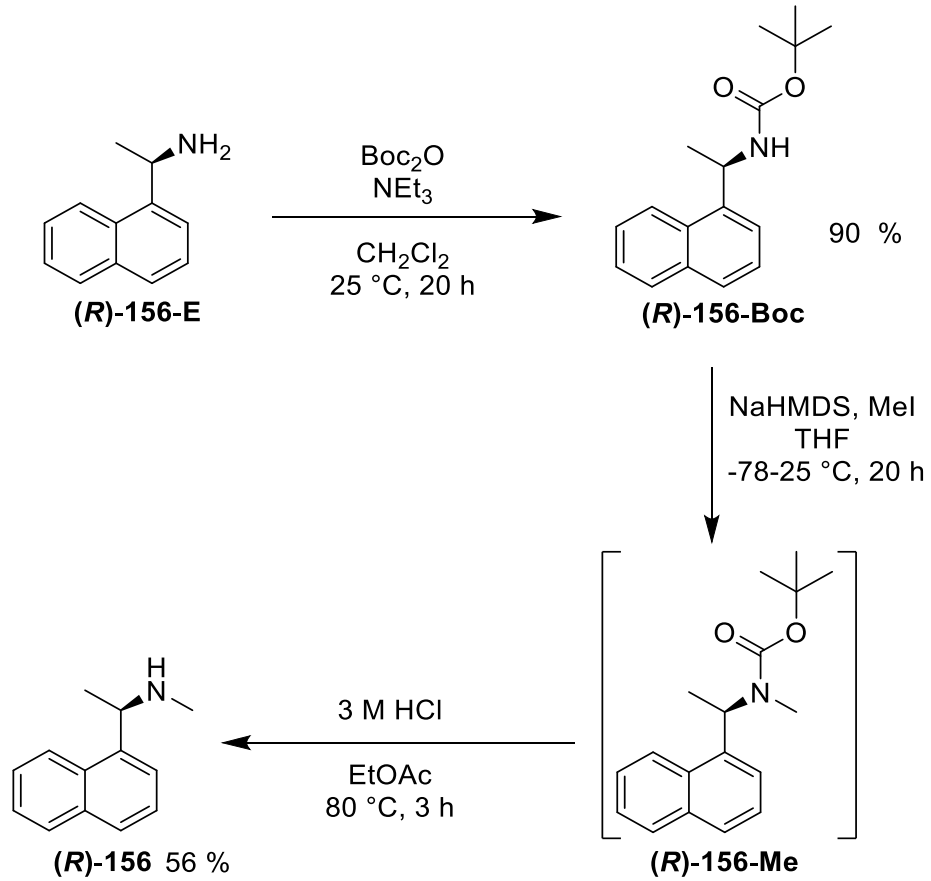



**Abb. 10**: Gaschromatogramm entnommen aus dem rohen Reaktionsgemisch nach Entschützung von **155**-**Me** mit konzentrierter HCl (40 °C, 96 h).

Das Signal bei einer Retentionszeit von *t* = 22.1 min entspricht dem Carbamat **155**-**Me** und bei *t* = 14.4 min ist ein neues Signal entstanden, das evtl. **155** zuzuordnen wäre. Leider war es nicht möglich, per Säulenchromatographie eine saubere Fraktion zu erhalten und im Folgenden wurde von der Synthese dieses Amins Abstand genommen.

Um die Möglichkeit der intermolekularen Hydroaminoalkylierung im Bereich der Wirkstoffsynthese näher untersuchen zu können, wurde im Zuge der Forschungsarbeiten auch (*R*)-(+)-*N*-Methyl-1-(1-naphthyl)ethylamin (**(*R*)-156**) synthetisiert, welches zur direkten Darstellung des Cinacalcets (**1**, s. Kap. 1.1) benötigt wird. Hierzu konnte auf eine von B.Sc. Tobias Urbaniak bereits in seiner Bachelorarbeit erprobte Synthesevorschrift zurückgegriffen werden.[89]



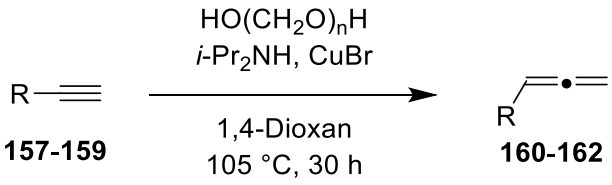

**Schema 84**: Darstellung von (*R*)-(+)-*N*-Methyl-1-(1-naphthyl)ethylamin (**(*R*)-156**).[89]

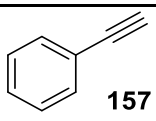
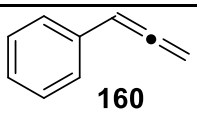
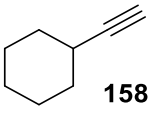
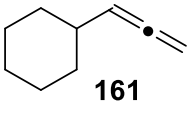
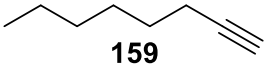
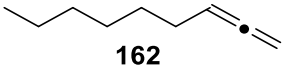
Hierzu wurde wiederum das kommerziell erhältliche (*R*)-(+)-1-(1-Naphthyl)ethylamin (**(*R*)-156-E**) in Gegenwart von $NEt_3$ als Base mit $Boc_2O$ umgesetzt und nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur schließlich das Carbamat **(*R*)-156-Boc** mit einer Ausbeute von 90 % als farbloser und gemäß GC-Analytik reiner Feststoff erhalten. Die sich anschließende Methylierung wurde nur gaschromatographisch verfolgt, da eine säulenchromatographische Trennung von **(*R*)-156-Boc** und **(*R*)-156-Me** kaum möglich war.[89] Die anschließende Entschützung mit 3 M Salzsäure lieferte nach Säulenchromatographie und Destillation (*R*)-(+)-N-Methyl-1-(1-naphthyl)-ethylamin (**(*R*)-156**) als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 56 %. Auf eine Überprüfung der Enantiomerenreinheit, z. B. durch die Untersuchung der optischen Aktivität oder durch eine Röntgenstrukturanalyse wurde im Zuge dieser Arbeit verzichtet, da im Vordergrund des Interesses stand, ob sich **(*R*)-156** überhaupt erfolgreich in einer intermolekularen Hydroamino-alkylierung umsetzen ließe.

## 4.3 Synthese der Allene

Titankatalysierte, intermolekulare Hydroaminoalkylierungen von Alkenen mit sekundären Aminen sind im Arbeitskreis Doye hinlänglich bekannt und verliefen bisweilen mit guten bis sehr guten Ausbeuten und mit hervorragenden Regioselektivitäten zu Gunsten der verzweigten Produkte (s. Kapitel 1.2).[46] Reaktionen von Alkinen mit *N*-Methylanilin (**15**) hingegen konnte bislang nur in Ausnahmefällen beobachtet werden.[90] Da nun mit den Ligandenvorstufenklassen der Aminopyridine und der Formamidine noch nicht in der Hydroaminoalkylierung getestete neue Ti-Katalysatorsysteme zur Verfügung standen, sollten nicht nur Studien mit Alkenen sondern auch entsprechende Experimente mit Alkinen sowie Allenen durchgeführt werden. Letztere wurden zunächst synthetisiert. Zwar ist Cyclohexylallen (**161**) für 46.60 €/g bei Sigma-Aldrich kommerziell erhältlich, jedoch wurde auf den Erwerb verzichtet und auf Arbeiten von Crabbé et al. zur Synthese von **161** zurückgegriffen (Tabelle 24).[91]

**Tabelle 24**: Synthese endständiger Allene nach Crabbé et al.[91]




| Nr. | Alkin | Allen | Ausbeute [%][a] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **157** |  **160** | 41 |
| 2 |  **158** |  **161** | 37 |
| 3 |  **159** |  **162** | 22 |

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Wie der Tabelle 24 zu entnehmen ist, handelt es sich bei dieser Reaktion um eine Kettenverlängerung von 1-Alkinen in Gegenwart von Paraformaldehyd (im Folgenden: $HO(CH_2O)_nH$), Di*iso*propylamin (im Folgenden: *i*-$Pr_2NH$) sowie von Kupfer(I)bromid. Während Phenylacetylen (**157**) sowie Cyclohexyl-

acetylen (**158**) noch mit einer guten und mit der Literatur vergleichbaren Ausbeute von 41 % bzw. von 37 % nach destillativer Aufreinigung unter Schutzgas zum entsprechenden Allen **160** bzw. Allen **161** umgesetzt werden konnten, konnte Allen **162** nur mit einer schlechten Ausbeute von 22 % erhalten werden. Dies lässt sich mit der Bildung des entsprechenden 7,9-Hexadecadiins (**163**) über eine Glaser-Kupplung erklären.[92] Spuren dieses Kupplungsproduktes sind noch im $^1$H NMR Spektrum nach Säulenchromatographie erkennbar (Abb. 11).

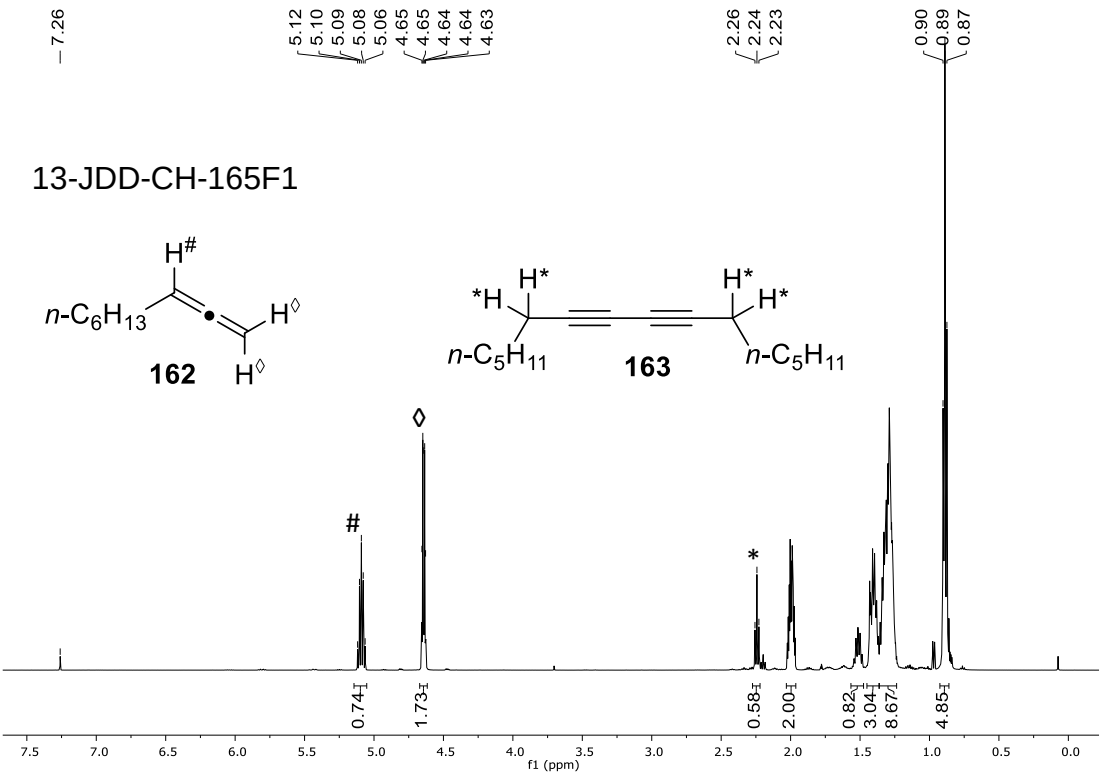
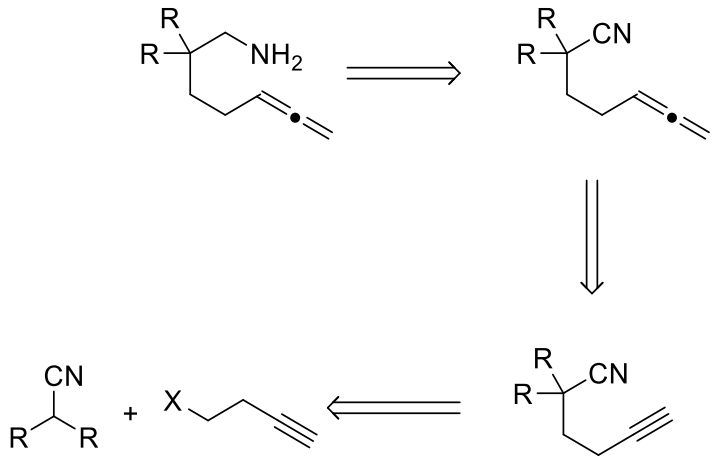



**Abb. 11**: $^1$H NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) nach Säulenchromatographie des Versuchs von Acetylen **159** zu Allen **162**.

Dem $^1$H NMR Spektrum sind eindeutig die Signale der CH-Gruppe bei $\delta$ = 5.09 ppm (Quintett) sowie der endständigen $CH_2$-Gruppe des Allens **162** bei $\delta$ = 4.62-4.67 ppm zuzuordnen. Im Hochfeld fällt hingegen, neben den Signalen des Hexylrestes, besonders ein Triplett bei $\delta$ = 2.25 ppm auf, das wiederum den mit „*“ gekennzeichneten Protonen des Kupplungsproduktes **163** zuzuschreiben ist. Da die Glaser-Reaktion die Gegenwart von Sauerstoff benötigt, wäre für eine erneute Synthese mit verbesserter Ausbeute an **162** ein Arbeiten unter anaeroben Bedingungen eine mögliche Lösung.

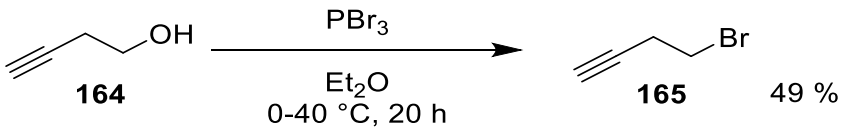
Da der Einsatz der neuen Ligandenvorstufen nicht nur im Hinblick auf die intermolekulare, sondern auch im Hinblick auf die intramolekulare Hydroaminoalkylierung untersucht werden sollte, sollten neben primären und sekundären Aminoalkenen (s. Kapitel 4.4) auch entsprechende primäre, substituierte Aminoallene untersucht werden (s. Schema 85).




**Schema 85**: Retrosynthese primärer Aminoallene.

Hierbei diente die bereits bekannte Synthese von primären Aminoalkenen als Grundlage für die entsprechenden Überlegungen. Zunächst sollte das zweifach substituierte Nitril mit einer Base deprotoniert werden, um eine nucleophile Substitution an einem Halogenalkin zu erreichen. Im Anschluss sollte eine Kettenverlängerung erfolgen, so dass das Nitrilallen entstände, welches im Anschluss mit $LiAlH_4$ zum primären Aminoallen reduziert werden sollte.

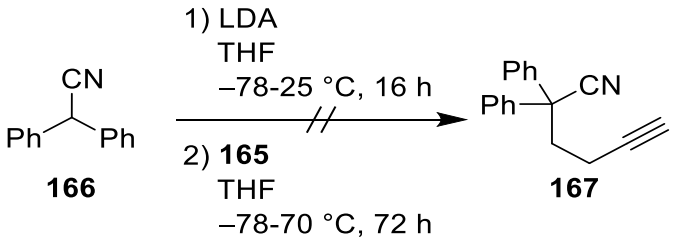
Zunächst wurde in einer einfachen $S_N2$-Reaktion die Alkohol-Gruppe von **164** gegen ein Halogenatom substituiert (Schema 86).[93]




**Schema 86**: Einführung eines Halogenatoms über $S_N2$-Reaktion.[93]

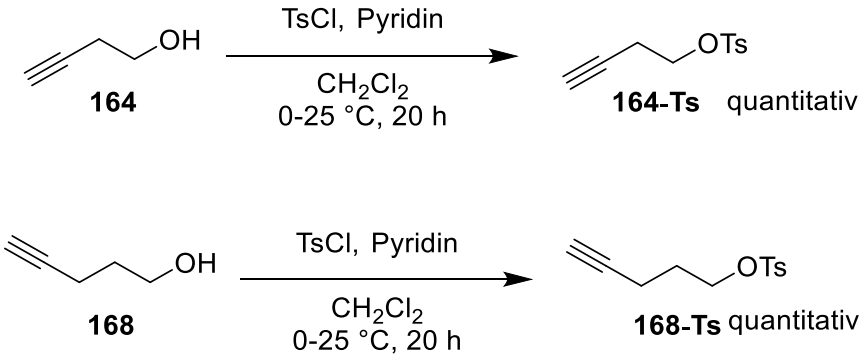
Nach Destillation konnte so 4-Brombutin (**165**) mit einer Ausbeute von 49 % als farbloses Öl erhalten und dann mit Diphenylacetonitril (**166**) unter den bekannten Bedingungen umgesetzt werden. Allerdings konnte keinerlei Produktbildung per GC-Analyse beobachtet werden. Nach Rühren der

Reaktionslösung über Nacht wurde im Anschluss noch für weitere 48 Stunden auf 70 °C erhitzt, jedoch führte das auch nicht zur Bildung des Nitrilalkins **167** (Schema 87).[90]



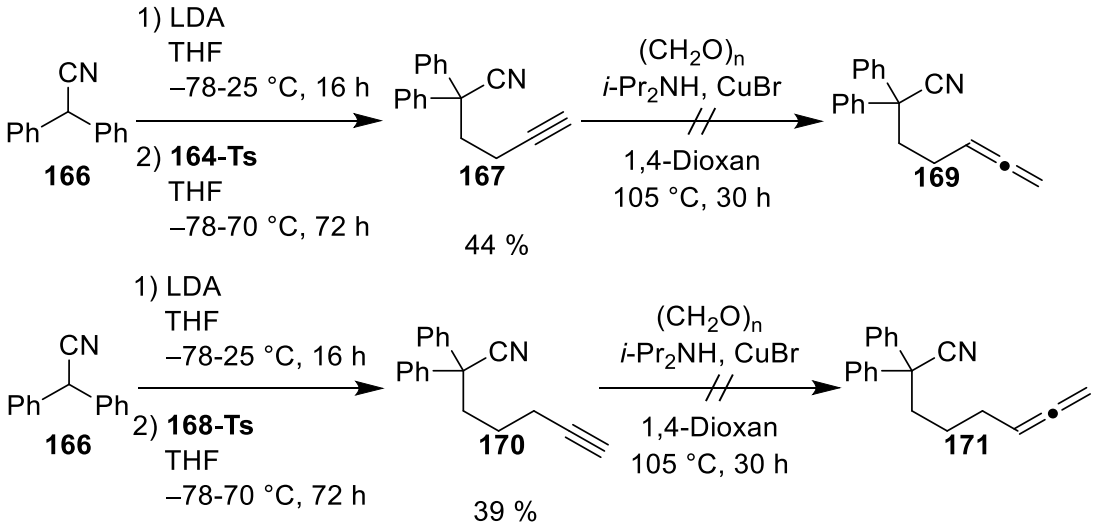

**Schema 87**: Versuchte nucleophile Substitution von 4-Brombutin (**165**) durch deprotoniertes Diphenylacetonitril (**166**).

In der Literatur wurde von Widenhoefer et al. 2009 die Synthese von *N*-Allenylharnstoffen berichtet. Hierbei wurde als Reaktionspartner in der nucleophilen Substitution der tosylierte Alkinol eingesetzt.[94] So wurden dann sowohl 4-Butinol (**164**) als auch 5-Propinol (**168**) zu den entsprechenden Tosylaten **164**-**Ts** und **168**-**Ts** mit quantitativer Ausbeute umgesetzt.[95]




**Schema 88**: Darstellung der Tosylalkohole **164**-**Ts** und **168**-**Ts**.[95]

Es gelang nun auch die Umsetzung des deprotonierten Diphenylacetonitrils (**166**) zum entsprechenden Nitrilalkin **167** (Schema 89).




**Schema 89**: Versuchte Synthesen der primären Nitrilallene **169** und **171**.

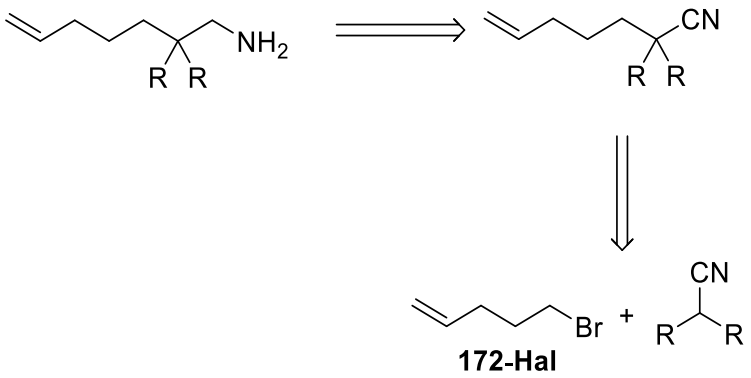
In der Literatur fand als Base Natriumhydrid Einsatz,[95] jedoch zeigte sich in den durchgeführten Experimenten, dass LDA die scheinbar bessere Base darstellt, wie die Ausbeute an **167** mit 44 % im Vergleich zur Literatur mit 23 % eindrucksvoll belegt. Leider gelang die entsprechende Kettenverlängerung zu **169** auch nach einer verlängerten Reaktionslaufzeit von 30 Stunden nicht, so dass die Synthese des entsprechenden Aminoallens missglückte. Ähnlich verhielt es sich auch bei der Umsetzung des um ein C-Atom verlängerten Tosylalkohols **168**-**Ts**: Während die nucleophile Substitution durch das deprotonierte Diphenylacetonitril mit einer Ausbeute von 39 % erreicht wurde, scheiterte die Synthese wiederum am Versuch der Kettenverlängerung.

Da aber zunächst ein Katalysator gefunden werden musste, der die Umsetzung der Allene überhaupt ermöglichte, wurde zunächst nicht weiter versucht, die Aminoallene darzustellen.

## 4.4 Synthese der Aminoalkene

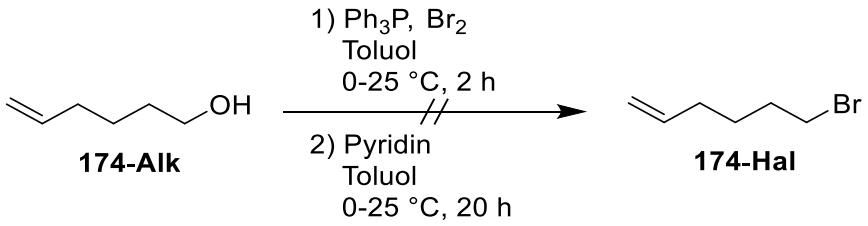
### 4.4.1 Primäre Aminoalkene

Wie bereits bei den primären Aminoallenen beschrieben (s. Kapitel 4.3) wurden die entsprechenden primären Aminoalkene nach der im Arbeitskreis Doye bekannten Synthesesequenz dargestellt (Schema 90).[90]



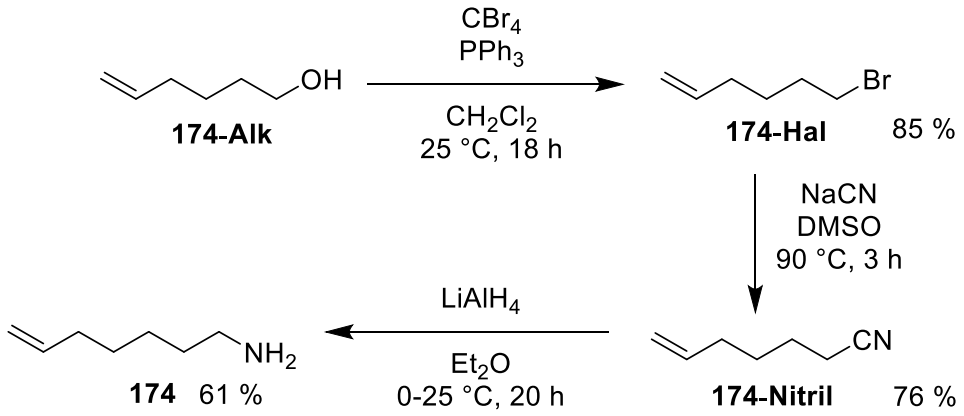

**Schema 90**: Retrosynthese der am β-Kohlenstoffatom substituierten primären Aminohexene.[90]

Hierzu sollten in der α-Position deprotonierte Nitrile mit 5-Brom-1-penten (**172**-**Hal**) in nucleophilen Substitutionen zu Nitrilalkenen umgesetzt werden, bevor die Reduktion der Nitrilfunktionalität schließlich die primären Aminoalkene liefern sollte. Die nicht am β-Kohlenstoffatom substituierten Nitrilalkene sollten entsprechend aus Natriumcyanid (**173**) und den Halogenalkenen gebildet werden. Da nicht nur die Reaktionsfähigkeit von primären sondern auch die von sekundären Aminoalkenen in der intramolekularen Hydroaminoalkylierung unter Einsatz der Aminopyridine als Ligandenvorstufen für Ti-Katalysatoren untersucht werden sollte, wurde zunächst versucht, die Halogenalkene selbst darzustellen, da diese bei der Synthese der primären und sekundären Aminoalkene einen nicht unerheblichen Kostenfaktor aufweisen (Preise AcrosOrganics (Stand April 2015): 5-Brom-1-penten (**172**-**Hal**) 11.52 €/g; 4-Penten-1-ol (**172**-**Alk**) 6.22 €/g; 6-Brom-1-hexen (**174**-**Hal**) 23.56 €/g; 5-Hexen-1-ol (**174**-**Alk**) 11.76 €/mL). So wurde zunächst versucht 5-Hexen-1-ol (**174**-**Hal**) in die entsprechend bromierte Verbindung umzusetzen (Schema 91).[96]




**Schema 91**: Versuchte Umsetzung von 5-Hexen-1-ol (**174**-**Alk**) zu 6-Bromo-1-hexen (**174**-**Hal**).[96]

Leider gelang die Synthese des Bromalkens **174**-**Hal** in Gegenwart von $Br_2$ und $Ph_3P$ nicht, es konnte lediglich der Alkohol **174**-**Alk** mit 78 % nach Destillation reisoliert werden. So wurde daraufhin versucht eine Appel-Reaktion mit $CBr_4$ und Triphenylphosphin durchzuführen (Schema 92).[97]




**Schema 92**: Synthese von 1-Amino-6-hepten (**174**) ausgehend vom 5-Hexen-1-ol (**174**-**Alk**).

Die Appel-Reaktion lieferte im ersten Schritt dieser Synthese des 1-Amino-6-heptens (**174**) das 6-Brom-1-hexen (**174**-**Hal**) mit einer sehr guten Ausbeute von 85 %. Allerdings sollte an dieser Stelle angemerkt bleiben, dass im Zuge der Appel-Reaktion als Nebenprodukt Bromoform (**175**) gebildet wird, welches sich weder per säulenchromatographischer noch destillativer Aufarbeitung vollständig abtrennen ließ (s. Abb. 12).

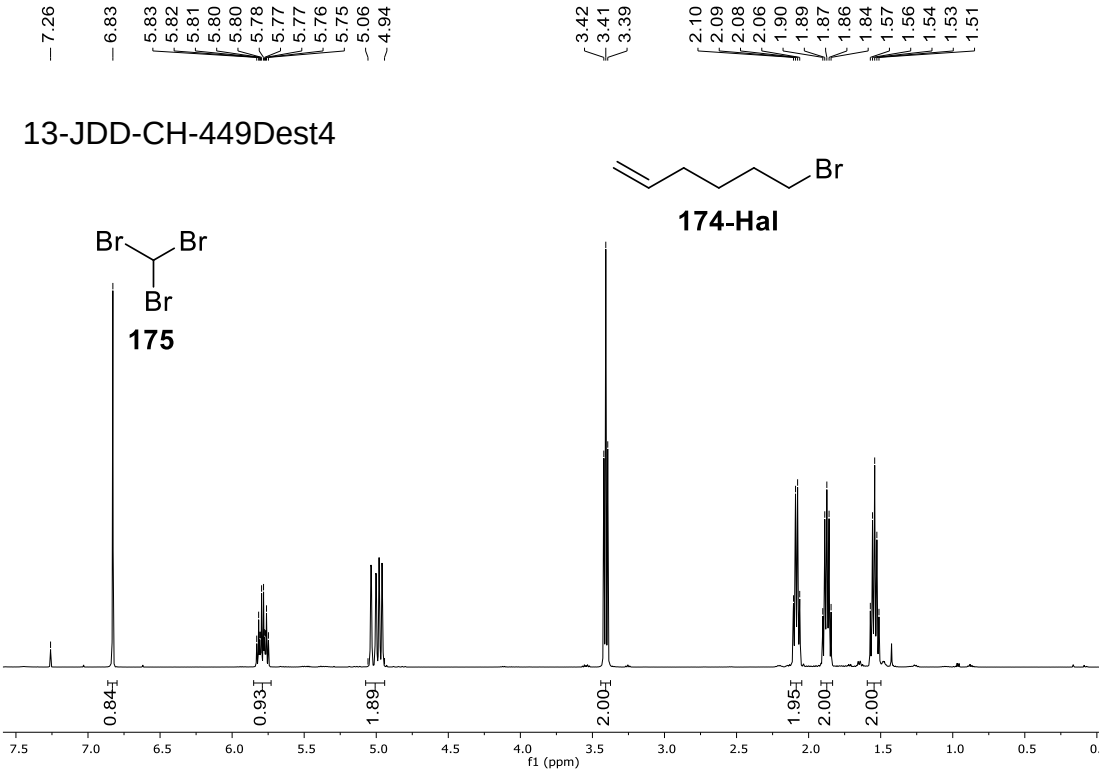



**Abb. 12**: $^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) der Mischung aus 6-Brom-1-hexen (**174**-**Hal**) und Bromoform (**175**) nach Säulenchromatographie und Destillation im Vakuum.

Das Singulett bei $\delta$ = 6.83 ppm ist dem am Bromoform (**175**) gebundenen Proton zuzuordnen. Beim Vergleich der erreichten Ausbeuten in den nächsten beiden Stufen (Kolbe-Nitril-Synthese zum Nitril **174**-**Nitril** und anschließende Reduktion mit $LiAlH_4$ zum primären Aminoalken **174**) zeigt sich, dass die Ausbeuten gut mit den bereits bekannten übereinstimmen. Folglich hat das Bromoform anscheinend keine Auswirkung auf die Ausbeute, jedoch sollte gesagt sein, dass diese Verunreinigung die Aufarbeitung in den beiden sich anschließenden Schritten erschwert, da die Reaktionsgemische stets eine dunkelrot-braune Färbung aufweisen und damit das Erkennen einer klaren Phasentrennung bei Extraktionsschritten kaum möglich ist. Aber so konnte schließlich ausgehend vom 5-Hexen-1-ol (**174**-**Alk**) 1-Amino-6-hepten (**174**) mit einer Gesamtausbeute von 39 % als farbloses Öl nach Destillation unter Schutzgasatmosphäre erhalten werden. In diesem letzten Schritt konnte dann auch endgültig das Bromoform (**175**) entfernt werden, wie Abb. 13 zeigt.

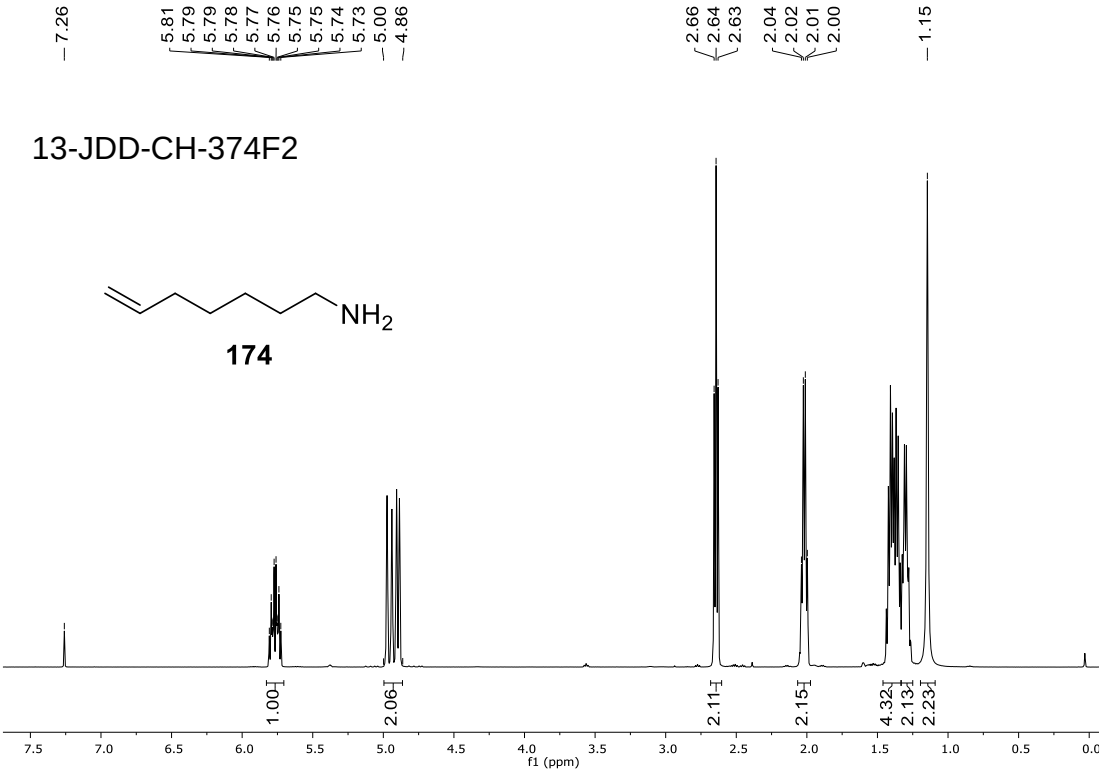
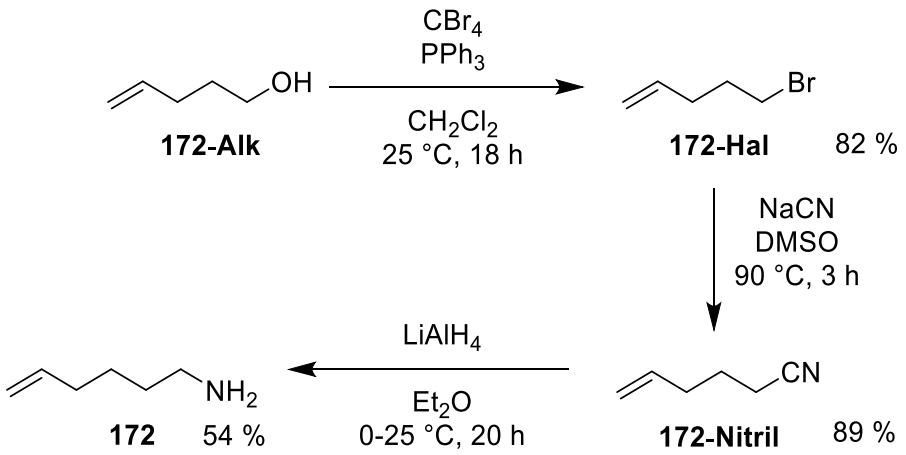



**Abb. 13**: $^{1}H$ NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) von 1-Amino-6-hepten (**174**) nach Destillation unter Schutzgas.

Es können der Abb. 13 eindeutig die Signale der drei Protonen der endständigen Doppelbindung in **174** im Tieffeld entnommen werden. Weiter hochfeldverschoben ist ein eindeutiges Triplett bei $\delta$ = 2.65 ppm zu erkennen, dies entspricht den am α-C-Atom zur Aminogruppe gebundenen Protonen.

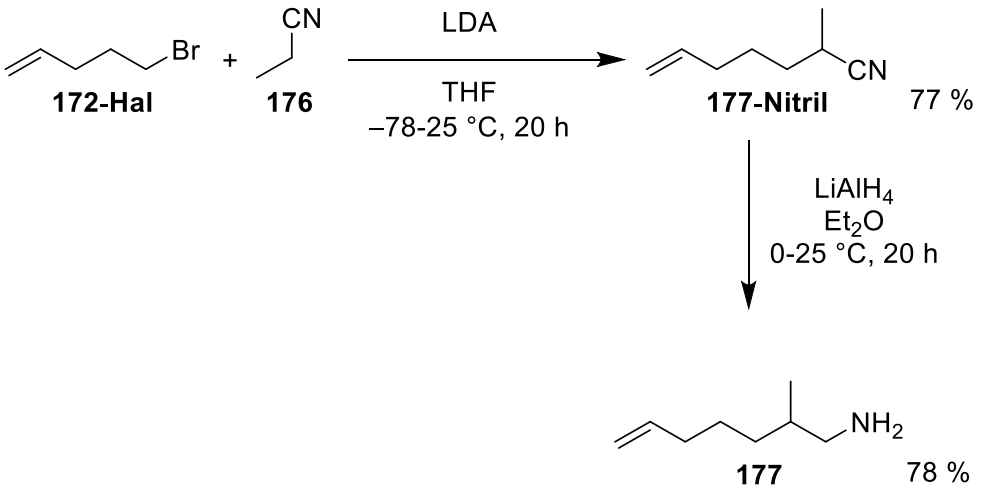
Da dieser Syntheseweg erfolgreich war, wurde er auch für die Darstellung von 1-Amino-5-hexen (**172**) ausgehend vom 4-Penten-1-ol (**172**-**Alk**) genutzt (Schema 93).




**Schema 93**: Synthese von 1-Amino-5-hexen (**172**) ausgehend vom 4-Penten-1-ol (**172**-**Alk**).

Auch in diesem Fall war nicht nur die Appel-Reaktion zum Bromalken **172**-**Hal** sehr erfolgreich (82 %), sondern auch die beiden weiteren Reaktionsschritte zum Nitrilalken **172**-**Nitril** sowie zum Aminoalken **172** verliefen mit Ausbeuten, die mit der Literatur vergleichbar sind.[90]

Da nicht nur eine Zweifachsubstitution am β-C-Atom des Aminoalkens näher studiert werden sollte, sondern auch der Einfluss einer Monosubstitution auf eine mögliche intramolekulare Hydroaminoalkylierung der primären bzw. sekundären Edukte untersucht werden sollte, wurde versucht 1-Amino-2-methyl-6-hepten (**177**) darzustellen (Schema 94).[98]




**Schema 94**: Darstellung von 1-Amino-2-methyl-6-hepten (**177**) aus 5-Brom-1-penten (**172**-**Hal**).

Die nucleophile Substitution des Bromalkens **172**-**Hal** durch deprotoniertes Propionitril (**176**) verlief mit einer guten Ausbeute von 77 % nach Destillation

unter Schutzgasatmosphäre hin zum Alkylnitril **177**-**Nitril**. Allerdings war zu beachten, dass das Propionitril (**176**) frisch destilliert und über Molekularsieb 3 Å aufbewahrt werden musste, bevor es eingesetzt werden konnte. Versuche, bei denen nicht frisch destilliertes Nitril **176** benutzt wurden, führten lediglich mit Ausbeuten < 20 % zum Nitril **177**-**Nitril**.

Um die Einfachsubstitution des Nitrils **177**-**Nitril** zu bestätigen, sei an dieser Stelle auf Abb. 14 verwiesen.

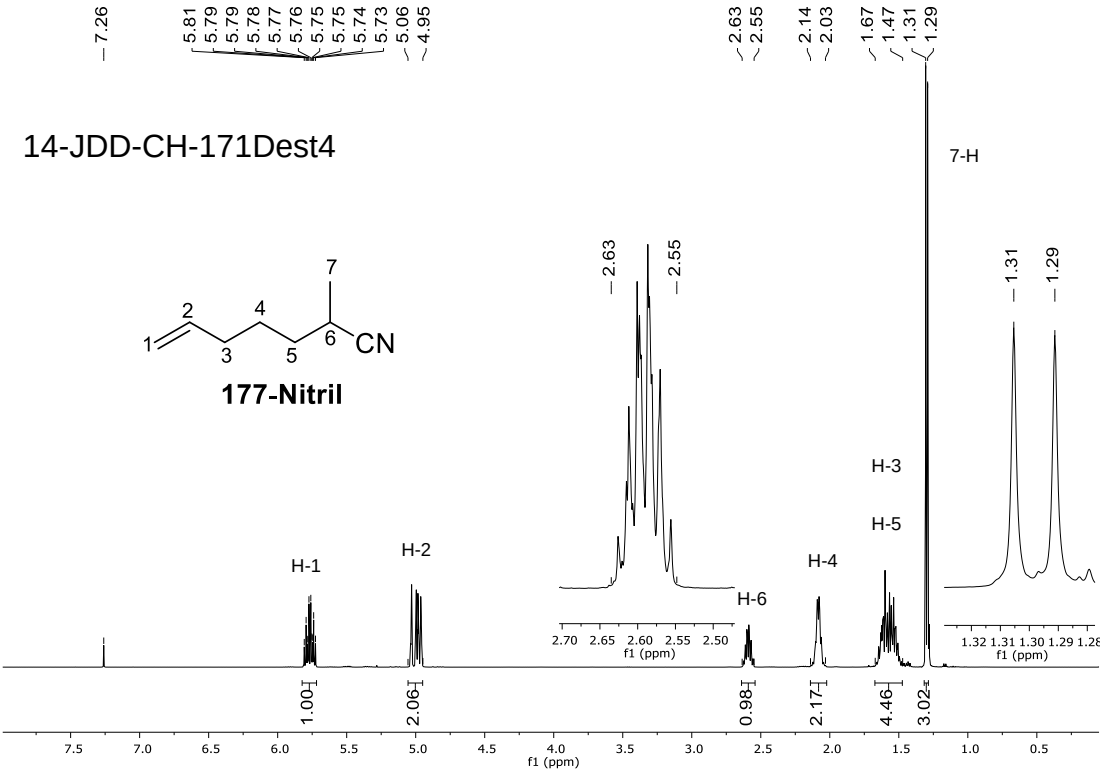


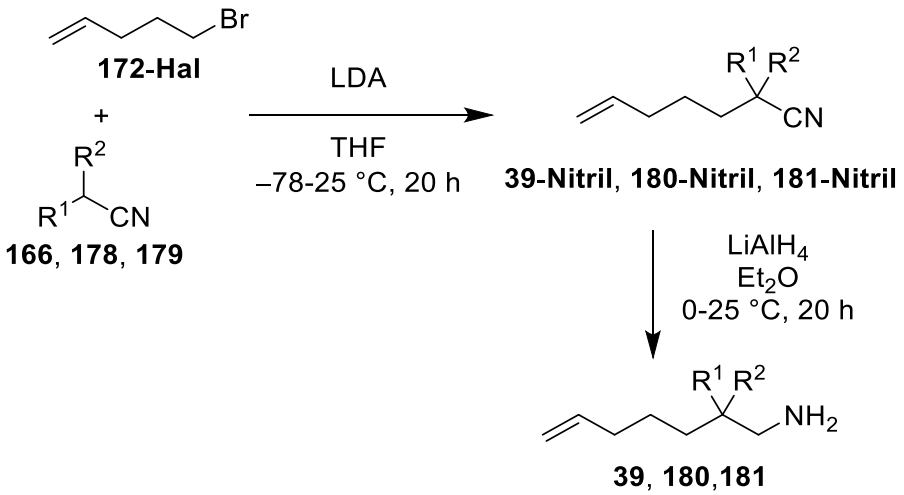

**Abb. 14**: $^{1}H$ NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) von 2-Methyl-6-heptennitril (**177**-**Nitril**) nach Destillation unter Schutzgas.

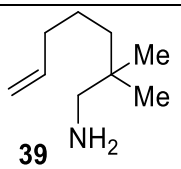
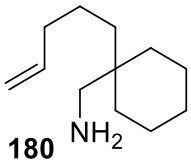
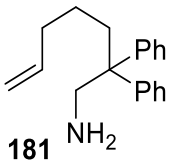
Neben den Signalen der Doppelbindung (H-1 und H-2) im Tieffeld sowie den Signalen der Alkylkette (H-3, H-4, H-5) sind besonders das Multiplett bei $\delta$ = 2.59 ppm sowie das Dublett bei $\delta$ = 1.30 ppm interessant. Letzteres ist der $CH_3$-Gruppe zuzuordnen und auf Grund der Aufspaltung kann in direkter Nachbarschaft nur ein weiteres Proton sein, nämlich H-6. Damit kann bestätigt werden, dass diese Reaktion nur unter einmaliger Substitution abläuft.

Wie bereits zu Beginn des Kapitels erwähnt, sollten auch am β-C-Atom des Aminoalkens zweifach substituierte Edukte in der intramolekularen Hydroaminoalkylierung eingesetzt werden. Da im Rahmen dieser Arbeit

ausschließlich die Hydroaminoalkylierung im Vordergrund stand, wurden nur die in der intramolekularen Hydroaminoalkylierung zum günstigeren Sechsring reagierenden 1-Amino-6-heptene dargestellt (s. Kapitel 1.2). Hierzu wurde die in Schema 90 erläuterte und bereits aus der Literatur bekannte Synthese angewendet (Tabelle 25).[90]

**Tabelle 25**: Synthese der am β-C-Atom zweifachsubstituierten, primären Aminoalkene.




| Nr. | $R^1$ | $R^2$ | Ausbeute [%][a] | Produkt | Ausbeute [%][a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Me | Me | 77 (**39**-**Nitril**) |  **39** | 82 |
| 2 | -$(CH_2)_5$- | | 93 (**180**-**Nitril**) |  **180** | 81 |
| 3 | Ph | Ph | 91 (**181**-**Nitril**) |  **181** | 78 |

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

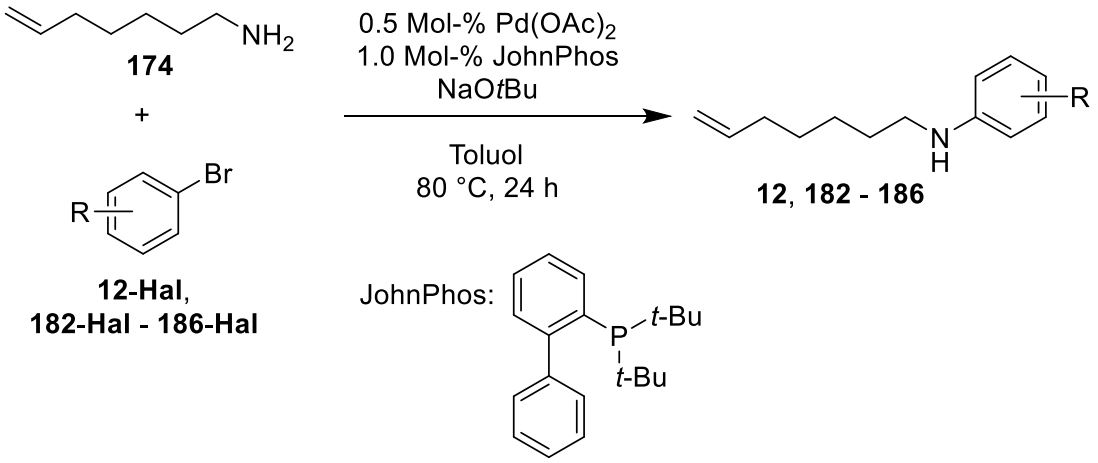
Insgesamt reagierten alle drei eingesetzten Nitrile (Isobutyronitril (**178**), Cyclohexancarbonitril (**179**), Diphenylacetonitril (**166**)) mit guten bis sehr guten Umsätzen zu den entsprechenden Alkylnitrilen **39**-**Nitril**, **180**-**Nitril**, **181**-**Nitril**, wenn gleich auch die Ausbeuten nicht mit den in der Literatur erreichten Werten übereinstimmten.[90] Die Reduktionen hin zu den entsprechenden

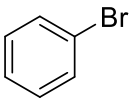
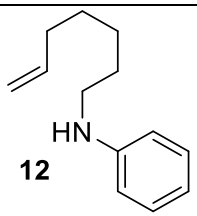
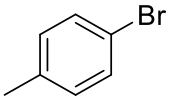
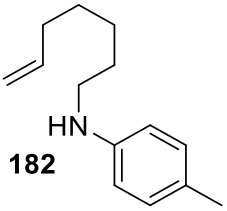
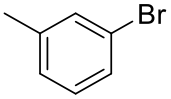
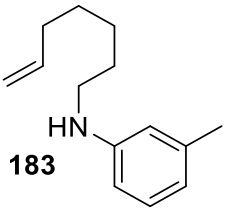
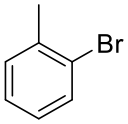
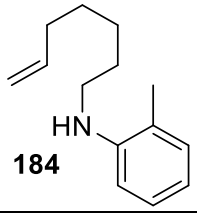
Aminen **39**, **180**, **181** wiederum verliefen ebenfalls sehr gut (78-82 % Ausbeute).

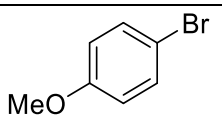
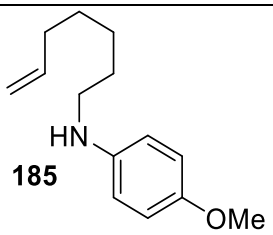
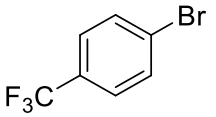
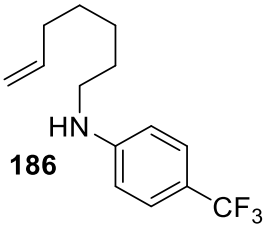
### 4.4.2 Sekundäre Aminoalkene

Zur Synthese von sekundären Aminoalkenen wurde auf die von Buchwald et al. vorgestellte Pd-katalysierte N-Arylierung von primären Aminen mit Arylbromiden (Buchwald-Hartwig-Aminierung) zurückgegriffen (Tabelle 26).[90,99]

**Tabelle 26**: Buchwald-Hartwig-Aminierung zur Darstellung der sekundären Aminoalkene **12**, **182**-**186** ausgehend von 1-Amino-6-hepten (**174**).




| Nr. | Aromat | Produkt | Ausbeute [%][a] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **12-Hal** |  **12** | 85 |
| 2 |  **182-Hal** |  **182** | 81 |
| 3 |  **183-Hal** |  **183** | 83 |
| 4 |  **184-Hal** |  **184** | 78 |

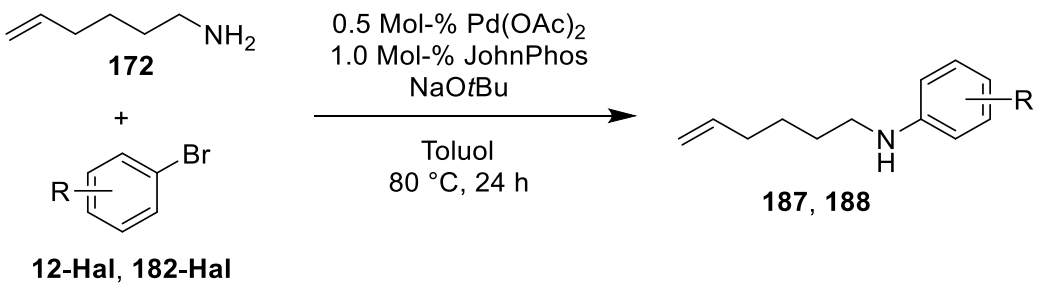
| | | | |
|---|---|---|---|
| 5 |  **185-Hal** |  **185** | 64 |
| 6 |  **186-Hal** |  **186** | 71 |

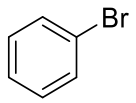
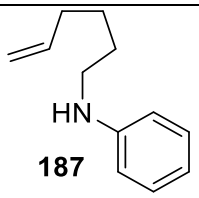
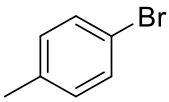
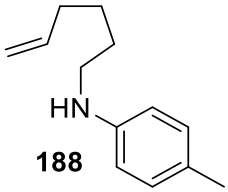
[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Wie aus Tabelle 26 ersichtlich wird, tolerierte diese Reaktion neben einem einfachen aromatischen System (Tabelle 26, Eintrag 1) auch jegliche Methylsubstitution, sei es in *para*- (Tabelle 26, Eintrag 2), *meta*- (Tabelle 26, Eintrag 3) oder sogar *ortho*-Position (Tabelle 26, Eintrag 4) des Aromaten. Auch eine Substitution durch eine elektronenziehende Gruppe, wie -$CF_3$ (Tabelle 26, Eintrag 6) hatte keine negative Auswirkung auf die Ausbeute an sekundärem Aminoalken **186**. Dies steht im Gegensatz zu dem in der Literatur angegebenen Ergebnis von 33 %.[90] In der vorliegenden Studie erwies sich hingegen der elektronenschiebende Substituent -OMe als weniger geeignet für die Buchwald-Hartwig-Aminierung (Tabelle 26, Eintrag 5), zumindest verglichen mit der Literatur (64 % im Vergleich zu 91 %).[90]

Für weitere intramolekulare Hydroaminoalkylierungsexperimente wurde dann im Folgenden noch 1-Amino-5-hexen (**172**) mit Arylbromiden **12**-**Hal** und **182**-**Hal** umgesetzt (Tabelle 27).

**Tabelle 27**: Buchwald-Hartwig-Aminierung zur Darstellung der sekundären Aminoalkene **187** und **188** ausgehend von 1-Amino-5-hexen (**172**).




| Nr. | Aromat | Produkt | Ausbeute [%][a] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **12-Hal** |  **187** | 93 |
| 2 |  **182-Hal** |  **188** | 95 |

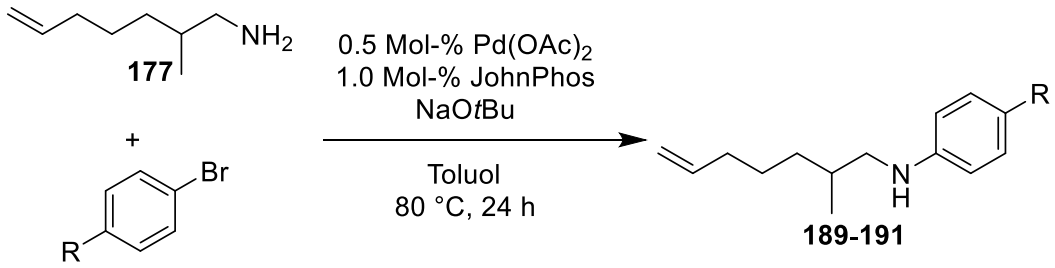
[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Beide Umsetzungen verliefen mit sehr guten Ausbeuten hin zu den sekundären Aminoalkenen **187** und **188** (93 %, respektive 95 %). Für **188** war in der Literatur eine schlechtere Umsetzung bekannt.[90]

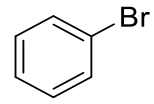
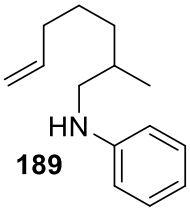
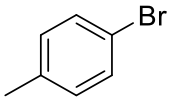
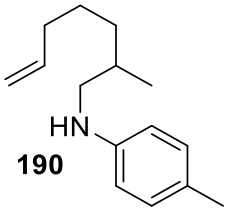
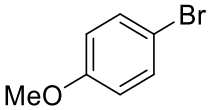
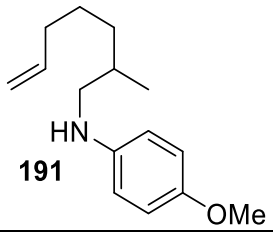
Die teilweise verbesserten Ausbeuten bei den literaturbekannten Verbindungen ließen sich durch das Entgasen der eingesetzten primären Aminoalkene **172** und **174** vor den jeweiligen Versuchen erklären.

Bei einer erfolgreichen Umsetzung der sekundären Aminoalkene in der intramolekularen Hydroaminoalkylierung sollte zudem noch betrachtet werden, ob sich eine Substitution am β-C-Atom, sei es einfach oder zweifach, auf den Reaktionsverlauf auswirkt. Daher wurde zunächst das primäre Aminoalken **177** ebenso einer Buchwald-Hartwig-Aminierung unterzogen (Tabelle 28).

**Tabelle 28**: Buchwald-Hartwig-Aminierung zur Darstellung der sekundären Aminoalkene **189**-**191** ausgehend von 1-Amino-2-methyl-6-hepten (**177**).




**12-Hal**, **182-Hal**, **185-Hal**

| Nr. | Aromat | Produkt | Ausbeute [%][a] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **12-Hal** |  **189** | 83 |
| 2 |  **184-Hal** |  **190** | 51 |
| 3 |  **187-Hal** |  **191** | 32 |

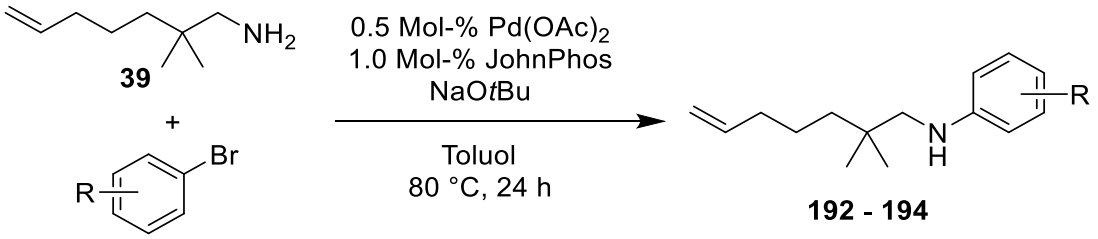
[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Wenngleich die Umsetzung des Brombenzols (**12**-**Hal**) mit einer zu den oben dargestellten Ergebnissen vergleichbaren Ausbeute verlief (Tabelle 28, Eintrag 1), so zeigte sich doch deutlich, dass sowohl eine Methylsubstitution in *para*-Position (Tabelle 28, Eintrag 2) als auch die Einführung der Methoxy-Gruppe an dieser Stelle im aromatischen System (Tabelle 28, Eintrag 3) zu geringeren Umsätzen führte.

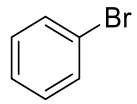
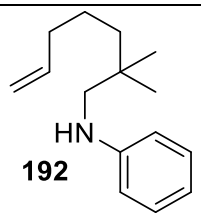
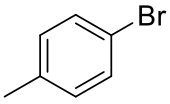
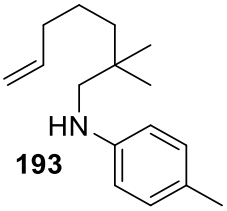
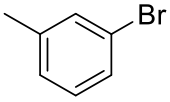
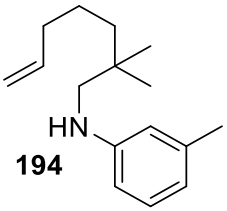
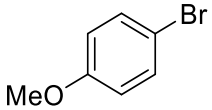
Erstaunlicherweise ließ sich 4-Bromanisol (**185**-**Hal**) mit 1-Amino-2,2-dimethyl-6-hepten (**39**) gar nicht zur Reaktion bringen, wie Tabelle 29, Eintrag 4 zeigt. Hingegen wurde sowohl Brombenzol (**12**-**Hal**) als auch 3-Bromtoluol (**183**-**Hal**) in dieser Reaktion sehr gut toleriert (Tabelle 29, Eintrag 1 und 3,

92 % bzw. 84 % Ausbeute), während die Umsetzung mit 4-Bromtoluol (**182-Hal**) schlechter verlief (53 % Ausbeute an **193**).

**Tabelle 29**: Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplung zur Darstellung der sekundären Aminoalkene **192**-**194** ausgehend von 1-Amino-2,2-dimethyl-6-hepten (**39**).

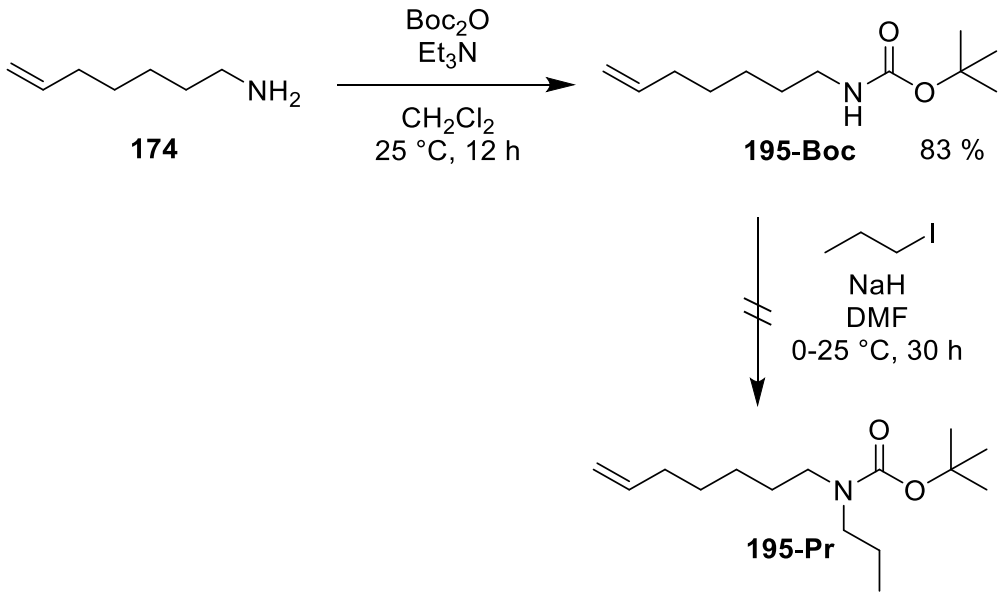



**12-Hal**, **182-Hal**, **183-Hal**, **185-Hal**

| Nr. | Aromat | Produkt | Ausbeute [%][a] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **12-Hal** |  **192** | 92 |
| 2 |  **182-Hal** |  **193** | 53 |
| 3 |  **183-Hal** |  **194** | 84 |
| 4 |  **185-Hal** | - | - |

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Schließlich sollte noch versucht werden, ein propylsubstituiertes sekundäres Aminoalken darzustellen (Schema 95).




**Schema 95**: Versuch zur Darstellung eines propylsubstituierten Aminoalkens **195**.

Hierzu wurde zunächst 1-Amino-6-hepten (**174**) nach der bereits erfolgreich für die Schützung von 1,4-Diaminobenzol angewandten Vorschrift mit $Boc_2O$ zum entsprechenden Carbamat **195**-**Boc** mit einer Ausbeute von 83 % umgesetzt.[88] Die entsprechende Alkylierung mit Propyliodid hingegen schlug fehl, auch nach einer Reaktionslaufzeit von 30 Stunden konnte keinerlei Umsatz beobachtet werden. Im Anschluss wurde noch der Einfluss der Reaktionstemperatur auf eine erfolgreiche Umsetzung zum alkylierten Carbamat **195**-**Pr** untersucht, doch auch das Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 150 °C führte zu keinerlei Produktbildung. Es konnte nach allen Versuchen stets nur das Carbamat **195**-**Boc** rein reisoliert werden.

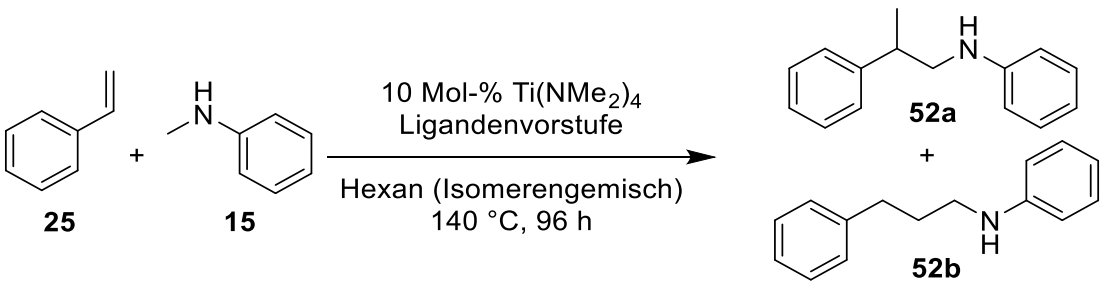
# 5 Hydroaminoalkylierung

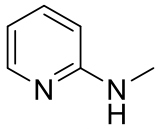
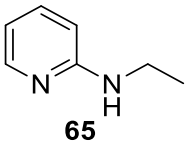
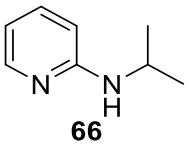
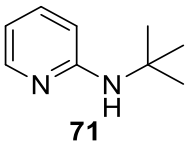
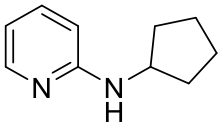
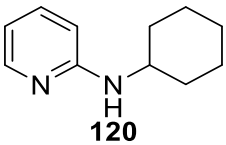
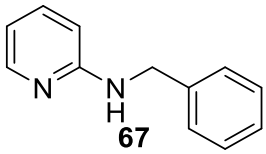
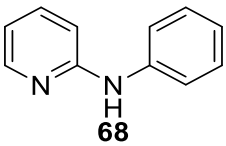
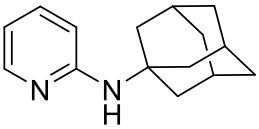
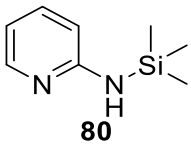
## 5.1 Screening der Ligandenvorstufen

### 5.1.1 Aminopyridinato-Liganden in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol mit *N*-Methylanilin

Wie in Kapitel „3. Vorversuche“ bereits gezeigt worden ist, eignete sich 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe für die Ti-katalysierte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**). Hierbei wurde **53** mit $Ti(NMe_2)_4$ über Nacht in Hexan (Isomerengemisch) in der Glove-Box in einem Schlenkrohr vorgerührt und somit die katalytisch aktive Spezies in situ generiert, bevor die Edukte dazugegeben wurden und das Gemisch für 96 Stunden auf 140 °C erhitzt wurde. Die Bestimmung der Regioselektivität der Reaktion erfolgte per GC-Analyse aus dem noch nicht aufgereinigten, lediglich hydrolysierten Reaktionsgemisch. Wie spätere NMR-Studien zeigten, hatte das eingesetzte Verhältnis von Ligandenvorstufe zu $Ti(NMe_2)_4$ Einfluss auf die Zusammensetzung der katalytisch aktiven Spezies (s. Kapitel 5.2.1). Daher wurden im Ligandenscreening stets die Verhältnisse 1:1 und 1:2 von $Ti(NMe_2)_4$ zu Ligandenvorstufe getestet. Da 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe bereits zu vermehrter Bildung des linearen Hydroaminoalkylierungsproduktes **52b** führte (s. Tabelle 30, Eintrag 1 und 2), wurde zunächst untersucht, ob eine Veränderung der der Größe des Substituenten an der Aminofunktionalität der Aminopyridine einen Einfluss auf das Regioisomerenverhältnis hat (Tabelle 30).

**Tabelle 30**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart von an der Aminogruppe unterschiedlich substituierten 2-(Amino)pyridinen.



| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **53** | 10 | 79 | 32:68 |
| 2 | | 20 | 76 | 34:66 |
| 3 |  **65** | 10 | 36 | 45:55 |
| 4 | | 20 | 19 | 37:63 |
| 5 |  **66** | 10 | 27 | 57:43 |
| 6 | | 20 | 5 | 52:48 |
| 7 |  **71** | 10 | - | - |
| 8 | | 20 | 26 | 72:38 |
| 9 |  **119** | 10 | 43 | 60:40 |
| 10 | | 20 | 33 | 59:41 |
| 11 |  **120** | 10 | 27 | 58:42 |
| 12 | | 20 | 8 | 56:44 |
| 13 |  **67** | 10 | 42 | 44:56 |
| 14 | | 20 | 38 | 40:60 |
| 15 |  **68** | 10 | 57 | 42:58 |
| 16 | | 20 | 24 | 43:57 |
| 17 |  **75** | 10 | 53 | 60:40 |
| 18 | | 20 | 15 | 59:41 |
| 19 |  **80** | 10 | 52 | 65:35 |
| 20 | | 20 | 2 | 65:35 |

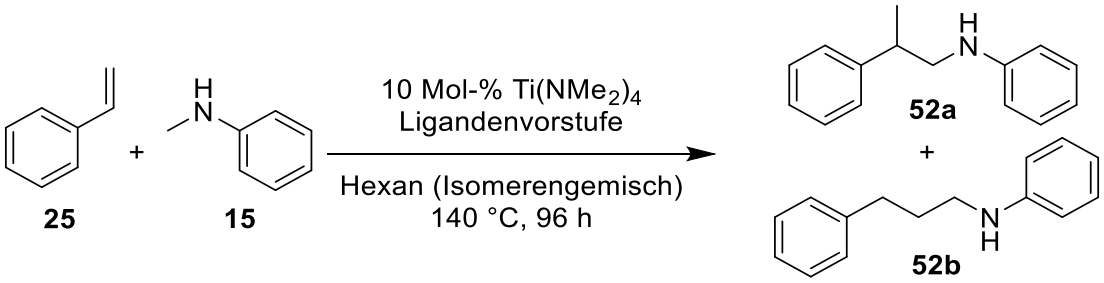
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

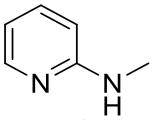
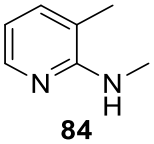
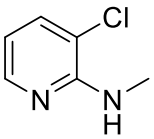
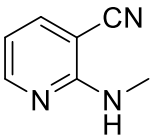
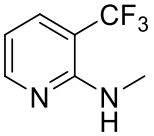
2-(Ethylamino)pyridin (**65**) führte im Vergleich zu 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe nicht nur zu einer geringeren Ausbeute an Hydroaminoalkylierungsprodukten **52a** + **52b**, sondern im Falle des 1:1-Verhältnisses von Ligandenvorstufe zu Ti-Präkatalysator auch zu einem Regioisomeren-Verhältnis von ca. 1:1 (Tabelle 30, Einträge 3 und 4). Einführung eines größeren Substituenten am Stickstoff-Atom des Aminopyridins in Form einer Isopropyl- oder sogar *tert*-Butyl-Gruppe führte zu einer weiter verschlechterten Ausbeute bzw. zu gar keiner Umsetzung mehr (Tabelle 30, Einträge 5-8). Im Fall des 2-(Isopropylamino)pyridins (**66**) wurden die Regioisomere **52a** und **52b** im Verhältnis von ca. 1:1 gebildet mit einer leichten Bevorzugung des verzweigten Isomers **52a**. Dieser Trend wurde noch weiter bestätigt, da in Gegenwart des 2-(*tert*-Butylamino)pyridins (**71**) das verzweigte Regioisomer **52a** im Überschuss gebildet wurde (Tabelle 30, Eintrag 8). Die Substitution durch einen Cyclopentyl- und Cyclohexylrest führte im Falle des 2-(Cyclopentylamino)pyridins (**119**) zwar zu einer guten Ausbeute an Hydroaminoalkylierungsprodukten, jedoch blieb auch hier das Verhältnis der Regioisomere **52a** und **52b** zu Gunsten von **52a** bestehen (60:40, Tabelle 30, Einträge 9-12). Erst die Einführung einer Benzylgruppe an der Aminogruppe des Aminopyridins führte wieder zu einer leichten Bevorzugung des linearen Produktes **52b**, wobei auch anzumerken ist, dass sich die Ausbeute wieder verbesserte (Tabelle 30, Einträge 13 und 14). Im Falle des 1:1-Verhälnisses von Ligandenvorstufe zu $Ti(NMe_2)_4$ erwies sich dann 2-(Phenylamino)pyridin (**68**) als noch wirksamerer Ligand für diese Umsetzung, da zum einen die Ausbeute an **52a** und **52b** weiter stieg, zum anderen sich auch die Selektivität hin zum linearen Produkt weiter verschob (ca. 40:60, Tabelle 30, Einträge 15 und 16). Eine weitere Vergrößerung des Substituenten in Form eines Adamantylrestes hingegen führte zwar sowohl im Falles des 1:1-Verhälnisses als auch im Falle des 1:2-Verhältnisses ungefähr zu den in Gegenwart von 2-(Phenylamino)pyridin (**68**) erreichten Ausbeuten, jedoch wurde das Regioisomerenverhältnis wieder zu Gunsten des verzweigten Produktes **52a** verschoben. Eine vermehrte Bildung dieses Hydroaminoalkylierungs-

produktes ließ sich auch in Gegenwart des trimethylsilylsubstituierten Aminopyridins **80** beobachten (Tabelle 30, Einträge 19 und 20), wobei auch hier wieder nur das 1:1-Verhältnis von $Ti(NMe_2)_4$ zu Ligandenvorstufe eine zufriedenstellende Ausbeute lieferte. Als allgemeinen Trend lässt sich an dieser Stelle festhalten, dass die 1:1-Verhältnisse von $Ti(NMe_2)_4$ zu Ligandenvorstufe fast ausschließlich zu den besseren Ausbeuten an Hydroaminoalkylierungsprodukten führten. Auch führte die Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten am N-Atom des Aminopyridins nicht zur gewünschten, vermehrten Bildung des linearen Produktes **52b**, sondern es war eher eine Verlagerung der Selektivität hin zu **52a** zu beobachten. Folglich stellte 2-MeAP-H (**53**) die bis dahin für die Bildung von **52b** selektivste Ligandenvorstufe dar.

In weiteren Studien wurde der Einfluss einer Substitution in 3-Position des Pyridinringes, besonders hinsichtlich elektronischer Einflüsse, auf die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) näher untersucht (Tabelle 31).

**Tabelle 31**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart von in 3-Position unterschiedlich substituierten 2-(Methylamino)pyridinen.



| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **53** | 10 | 79 | 32:68 |
| 2 | | 20 | 76 | 34:66 |
| 3 |  **84** | 10 | 48 | 47:53 |
| 4 | | 20 | 23 | 44:56 |
| 5 |  **86** | 10 | 39 | 47:53 |
| 6 | | 20 | 13 | 43:57 |
| 7 |  **85** | 10 | 11 | 47:53 |
| 8 | | 20 | 3 | 49:51 |
| 9 |  **87** | 10 | 9 | 48:52 |
| 10 | | 20 | - | - |

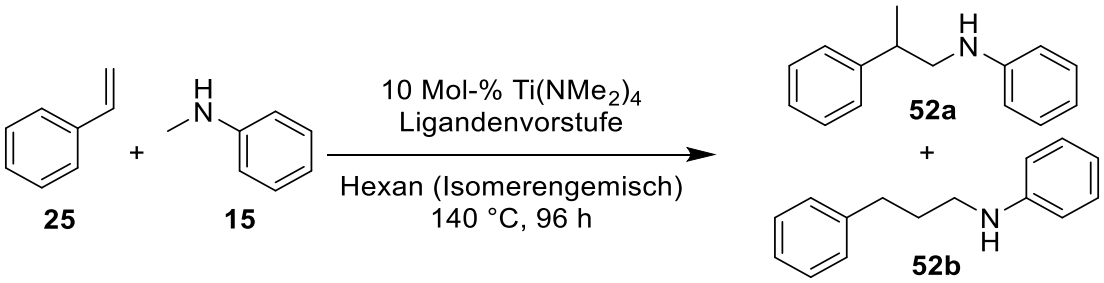
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

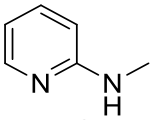
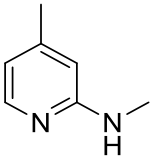
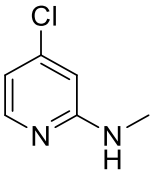
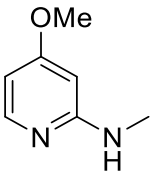
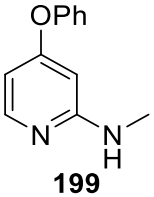
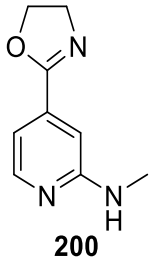
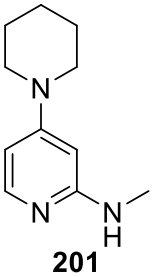
Zunächst einmal ließ sich aus Tabelle 31 dieselbe Beobachtung entnehmen wie schon aus Tabelle 30. Ein 1:1-Verhältnis von $Ti(NMe_2)_4$ zu Ligandenvorstufe lieferte stets den besseren Umsatz hin zu **52a** und **52b** als das entsprechende 1:2-Verhältnis. Auch war die Selektivität fast immer leicht zu Gunsten des linearen Produktes **52b** verschoben, obgleich sie sich stets im Bereich von ca. 1:1 bewegte. Während die leicht elektronenschiebende Methylgruppe in 3-Position (Tabelle 31, Eintrag 3 und 4) zu moderaten Ausbeuten führte (48 % bzw. 23 %), führte die Einführung einer schwach elektronenziehenden funktionellen Gruppe -Cl (Tabelle 31, Eintrag 5 und 6) bzw. stark elektronenziehender Einheiten wie -CN und $-CF_3$ (Tabelle 31, Einträge 7-9) zu hohen Ausbeutenverlusten bzw. zu keiner katalytischen Wirksamkeit des in situ generierten katalytischen Systems (Tabelle 31, Eintrag

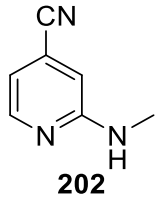
10). Es ist anzunehmen, dass dieser Elektronenzug die Bindungsfähigkeit des Aminopyridins über das Pyridin-N-Atom sowie über die Aminofunktionalität stark mindert und somit kaum bzw. keine für die Hydroaminoalkylierung katalytisch aktive Spezies mehr generiert wurde. An dieser Stelle sei daran erinnert, dass $Ti(NMe_2)_4$ als reiner Katalysator bei der Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) zu den entsprechenden Produkten **52a** und **52b** lediglich mit einer Ausbeute von 6 % und einer Selektivität von nahezu 1:1 führte (s. Kapitel 3).

Um einen etwaigen elektronischen Einfluss von Substituenten am Aminopyridin auf das Bindungsverhalten dieser Ligandenvorstufen an ein Ti-Zentrum näher abschätzen zu können wurden im Folgenden in 4-Position mit elektronenschiebenden und elektronziehenden Resten substituierte 2-(Methylamino)pyridine als Ligandenvorstufen in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) näher betrachtet (Tabelle 32).

**Tabelle 32**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart von in 4-Position unterschiedlich substituierten 2-(Methylamino)pyridinen.



| Nr. | Ligandenvorstufe[a] | Mol-% | Ausbeute [%][b] | Selektivität **a**/**b**[c] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **53** | 10 | 79 | 32:68 |
| 2 | | 20 | 76 | 34:66 |
| 3 |  **196** | 10 | 25 | 40:60 |
| 4 | | 20 | 13 | 36:64 |
| 5 |  **197** | 10 | 23 | 36:64 |
| 6 | | 20 | - | - |
| 7 |  **198** | 10 | 45 | 41:59 |
| 8 | | 20 | 41 | 38:62 |
| 9 |  **199** | 10 | 49 | 53:47 |
| 10 | | 20 | 43 | 57:43 |
| 11 |  **200** | 10 | 28 | 45:55 |
| 12 | | 20 | - | - |
| 13 |  **201** | 10 | 49 | 40:60 |
| 14 | | 20 | - | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 15 |  | 10 | 5 | 40:60 |
| 16 | | 20 | - | - |

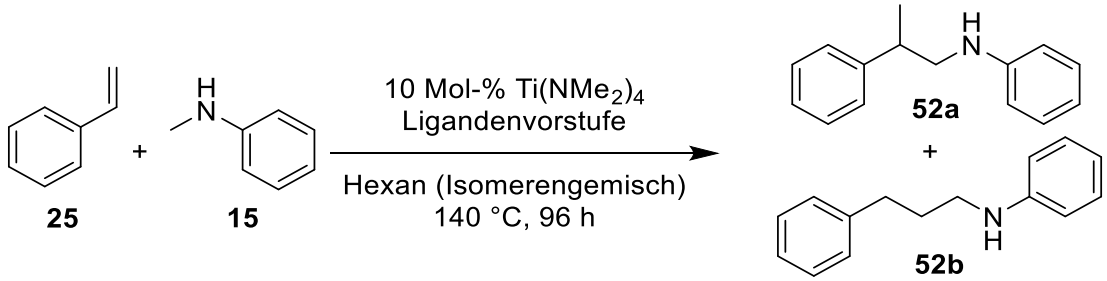
**202**

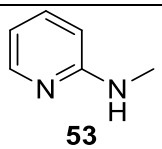
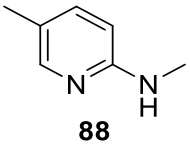
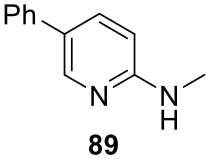
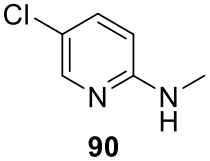
[a] Ligandensynthese Jens Bielefeld.[63] [b] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [c] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

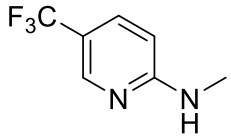
Ähnlich der in Tabelle 31 gemachten Beobachtung bildeten sich **52a** und **52b** mit einer schlechten Ausbeute, sobald in 4-Postion am Pyridinring eine schwache, elektronenschiebende funktionelle Gruppen implementiert wurden (Tabelle 32, Einträge 3 und 4), wobei der Umsatz bei dem entsprechenden 1:1-Verhältnis von $Ti(NMe_2)_4$ zu Ligandenvorstufe besser war als bei dem entsprechenden 1:2-Verhältnis. Jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen aus Tabelle 31 verschiebt sich das Regioisomerenverhältnis stärker zu Gunsten des linearen Produktes **52b**. Fast vergleichbar mit den in Gegenwart von 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe erreichten Ergebnissen zeigten sich die Umsätze zu den Hydroaminoalkylierungsprodukten, wenn in 4-Position mit starken Elektronendonatoren (MeO- bzw. PhO-) versehene 2-(Methylamino)pyridine als Ligandenvorstufen eingesetzt wurden (Tabelle 32, Einträge 7-10). Sowohl bei den jeweiligen 1:1- als auch bei den 1:2-Mischungen waren die Ausbeuten moderat bis gut (40-50 % Ausbeute an **52a** und **52b**). Wurde 2-(Methylamino)-4-methoxypyridin (**198**) eingesetzt, zeigte sich, dass sich vermehrt das lineare Produkt **52b** bildete, während sich bei dem phenoxysubstituierten Aminopyridin **199** das Regioisomerenverhältnis wiederum eher zu Gunsten des verzweigten Produktes **52a** verschob (Tabelle 32, Eintrag 9 und 10). Während die 1:2-Mischungen aus 4,5-Dihydrooxazol- bzw. Piperdin- (Tabelle 32, Einträge 11-14) substituierten 2-(Methylamino)pyridinen (**200** und **201**) und $Ti(NMe_2)_4$ zu keinerlei Produktbildung führten, wurde bei den 1:1-Mischungen verstärkt das lineare Produkt **52b** gebildet. Bezüglich der katalytischen Aktivität schien hierbei die Mischung von **200** mit $Ti(NMe_2)_4$ vergleichbar mit der mit 2-(Methylamino)-4-methylpyridin (**196**) zu sein, während **201** mit dem stark elektronenschiebenden Piperidinylsubstituenten vom Umsatz her analog zum

Einsatz der Aminopyridine **198** und **199** war. Wie auch schon bei den in 3-Position substituierten Aminopyridinen beobachtet werden konnte, führte der Einsatz von durch elektronenziehende funktionelle Gruppen substituierten Aminopyridinen **197** und **202** zu einer schlechten Ausbeute an **52a** und **52b**, wobei auch nur jeweils die 1:1-Mischungen überhaupt eine katalytische Aktivität aufwiesen (Tabelle 32, Einträge 5 und 6 sowie 15 und 16).

**Tabelle 33**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart von in 5-Position unterschiedlich substituierten 2-(Methylamino)pyridinen.



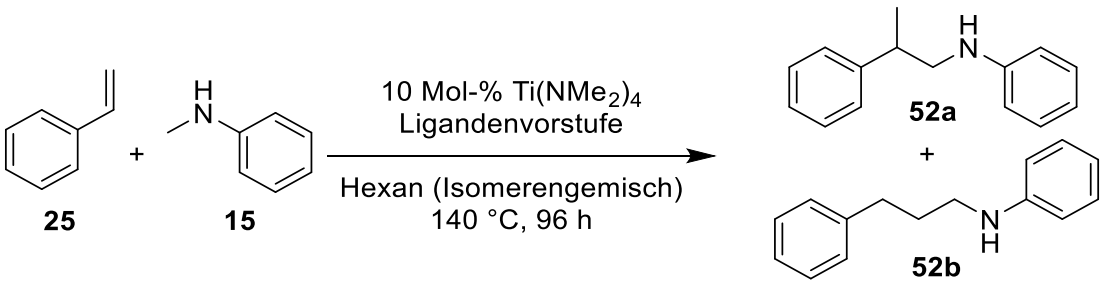

| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **53** | 10 | 79 | 32:68 |
| 2 | | 20 | 76 | 34:66 |
| 3 |  **88** | 10 | 41 | 44:56 |
| 4 | | 20 | 27 | 39:61 |
| 5 |  **89** | 10 | 38 | 43:57 |
| 6 | | 20 | 19 | 41:59 |
| 7 |  **90** | 10 | 31 | 45:55 |
| 8 | | 20 | 14 | 46:54 |

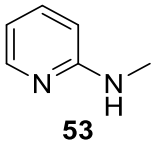
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 9 |  | 10 | - | - |
| 10 | **91** | 20 | - | - |

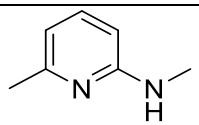
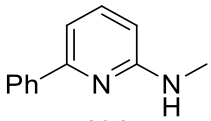
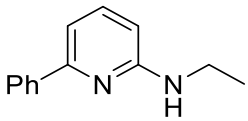
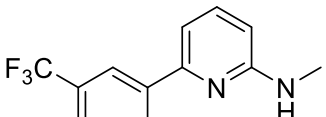
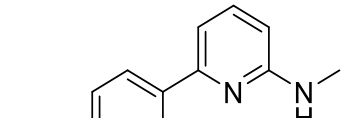
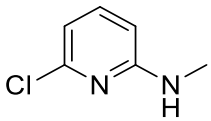
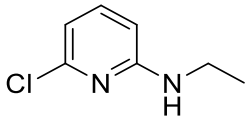
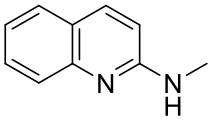
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Kohärente Feststellungen ließen sich auch beim Einsatz von in 5-Position substituierten 2-(Methylamino)pyridinen machen (Tabelle 33). Auch hierbei zeigte sich einmal mehr, dass der elektronische Einfluss des Liganden die Ausbeute der Hydroaminoalkylierung stark beeinflusst. Während die elektronenschiebende Reste, wie Methyl- oder Phenylgruppen bei den 1:1 Verhältnissen stets zu moderaten bis gute Ausbeuten führten und sich dabei das lineare Produkt im Überschuss bildete (Tabelle 33, Einträge 3-6), war der Einsatz der mit elektronenziehenden Resten, wie Cl- oder $CF_3$-substituierten Aminopyridinen weniger bis gar nicht von Erfolg gekrönt (Tabelle 33, Einträge 7-10).

**Tabelle 34**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart von in 6-Position unterschiedlich substituierten 2-(Alkylamino)-pyridinen.




| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a/b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  | 10 | 79 | 32:68 |
| 2 | **53** | 20 | 76 | 34:66 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 3 |  **92** | 10 | 47 | 52:48 |
| 4 | | 20 | 8 | 48:52 |
| 5 |  **101** | 10 | 23 | 67:33 |
| 6 | | 20 | 2 | 65:35 |
| 7 |  **103** | 10 | 11 | 65:35 |
| 8 | | 20 | - | - |
| 9 |  **203** | 10[c] | 11 | 54:46 |
| 10 | | 20[c] | 3 | 55:45 |
| 11 |  **204** | 10[c] | 3 | 61:39 |
| 12 | | 20[c] | - | - |
| 13 |  **99** | 10 | 26 | 61:39 |
| 14 | | 20 | 17 | 37:63 |
| 15 |  **102** | 10 | 38 | 62:38 |
| 16 | | 20 | 10 | 59:41 |
| 17 |  **93** | 10 | 66 | 45:55 |
| 18 | | 20 | 51 | 44:56 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Ligandensynthese Jens Fleckenstein.[66]

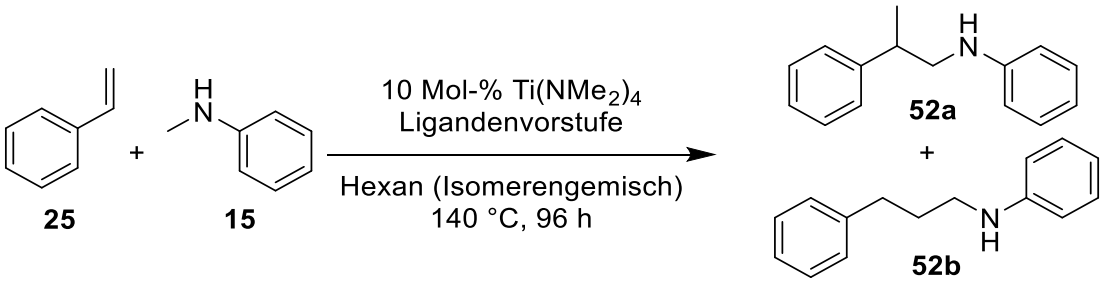
Eine Substitution in 6-Postition des 2-(Alkylamino)pyridins ist nicht nur zwecks Untersuchung der elektronischen Effekte auf die Katalyse sondern insbesondere auch des Einflusses großer Substituenten auf das katalytisch

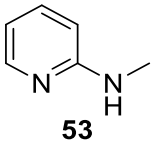
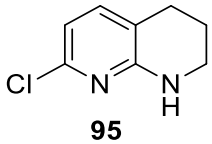
aktive Zentrum wegen interessant. Wie Tabelle 34 aufzeigt, führte eine einfache Alkylsubstitution in 6-Postion am 2-(Methylamino)pyridin **92** in Form einer Methylgruppe bei einem 1:1-Verhältnis von $Ti(NMe_2)_4$ zu Ligandenvorstufe zwar noch zu einer guten Ausbeute an **52a** und **52b**, jedoch wurde die Bildung eines Regioisomers nicht mehr deutlich bevorzugt (Tabelle 34, Eintrag 3). Die entsprechende 1:2-Mischung führte bezüglich der Selektivität zu einem vergleichbaren Ergebnis, wobei die Ausbeute wesentlich geringer ausfiel (Tabelle 34, Eintrag 4). Das verzweigte Hydroamino-alkylierungsprodukt **52a** wurde jedoch im Überschuss und mit geringerer Ausbeute gebildet, sobald ein Phenylsubstituent in der 6-Postion des Pyridinrings eingeführt wurde (Tabelle 34, Einträge 5 und 6). Ein ähnliches Ergebnis konnte in Gegenwart des 2-(Ethylamino)-6-phenylpyridins (**103**) als Ligandenvorstufe mit einer 1:1-Mischung aus $Ti(NMe_2)_4$ und **103** erhalten werden, wobei sich **52a** hier wiederum auch stärker im Überschuss, aber dafür mit geringerer Ausbeute bildete (Tabelle 34, Eintrag 7). Die entsprechende 1:2-Mischung zeigte keinerlei katalytische Wirkung (Tabelle 34, Eintrag 8). Eine ähnliche Beobachtung konnte auch bei den von Jens Fleckenstein in seiner Bachelorarbeit synthetisierten Aminopyridinen **203** und **204** gemacht werden.[66] Während die sich aus einem Teil $Ti(NMe_2)_4$ und 2 Teilen Ligandenvorstufe zusammensetzenden Gemische nur einen geringen bis keinerlei Umsatz zu **52a** und **52b** lieferten (Tabelle 34, Einträge 10 und 12), bildete sich in Gegenwart des mit einer elektronenziehenden funktionellen Gruppe substituierten Aminopyridins **203** das verzweigte Regioisomer **52a** mit einem leichten, in Gegenwart des mit einer elektronenschiebenden funktionellen Gruppe substituierten Aminopyridins **204** das Isomer **52a** mit einem größeren Überschuss (Tabelle 34, Einträge 9 und 11), wenn gleich die Ausbeute sehr schlecht ausfiel. Ein Halogensubstituent in 6-Position wurde, die katalytische Aktivität betrachtend, toleriert. Während eine 1:1-Mischung aus 2-(Methylamino)-6-chlorpyridin (**99**) und $Ti(NMe_2)_4$ zur Bildung des Regioisomers **52a** zwar im Überschuss, aber mit schlechter Ausbeute führte, wurde in Gegenwart des entsprechenden 1:2-Gemisches vermehrt **52b** gebildet (Tabelle 34, Einträge 13 und 14). Interessanterweise führte der Einsatz des 2-(Ethylamino)-6-chloropyridins (**102**) als Ligandenvorstufe (1:1) zu einer moderaten Ausbeute von **52a** und **52b** mit Präferenz zur Bildung des

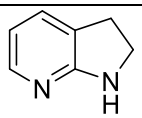
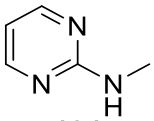
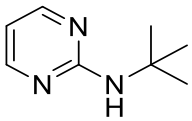
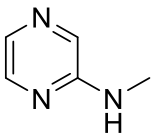
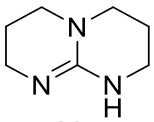
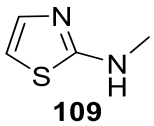
verzweigten Produktes (Tabelle 34, Eintrag 15). Das entsprechende 1:2-Katalysatorsystem lieferte wiederum bei geringerem Umsatz, eine gleichbleibende, vermehrte Bildung von **52a** (60:40, Tabelle 34, Eintrag 16). 2-(Methylamino)chinolin (**93**) fand ebenso Einsatz als Ligandenvorstufe und führte zwar zu guten Umsätzen, jedoch wurden beide Produkte **52a** und **52b** fast im Verhältnis 1:1 gebildet. Demzufolge zeigte die Substitution in 6-Position am Pyridinring weder eine drastische Verbesserung der katalytischen Aktivität der in situ generierten Katalysatoren noch eine verbesserte Regioisomerenverteilung.

Da bislang noch keine weitere, die intermolekulare Hydroaminoalkylierung stark beeinflussende Ligandenvorstufe gefunden worden war, wurden im Folgenden Verbindungen als mögliche Ligandenvorstufen untersucht, die entweder die für die Aminopyridine charakteristische „N=C-NH“-Einheit in einem Ringsystem gebunden aufwiesen oder aber noch weitere Heteroatome trugen.

**Tabelle 35**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart verschiedener, den 2-(Alkylamino)pyridinen ähnlichen Verbindungen.




| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **53** | 10 | 79 | 32:68 |
| 2 | | 20 | 76 | 34:66 |
| 3 |  **95** | 10 | 41 | 59:41 |
| 4 | | 20 | 12 | 60:40 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 |  **205** | 10[c] | 21 | 41:59 |
| 6 | | 20[c] | 17 | 38:62 |
| 7 |  **104** | 10 | 13 | 38:62 |
| 8 | | 20 | - | - |
| 9 |  **206** | 10[d] | 67 | 58:42 |
| 10 | | 20[d] | 33 | 62:38 |
| 11 |  **105** | 10 | 9 | 40:60 |
| 12 | | 20 | - | - |
| 13 |  **207** | 10[c] | 74 | 46:54 |
| 14 | | 20[c] | 19[e] | 1:99 |
| 15 |  **109** | 10 | 14 | 40:60 |
| 16 | | 20 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Kommerziell bei Sigma-Aldrich erhältlich. [d] Synthese Christian Brahms.[100] [e] Ausbeute an isoliertem Produkt **52b**.

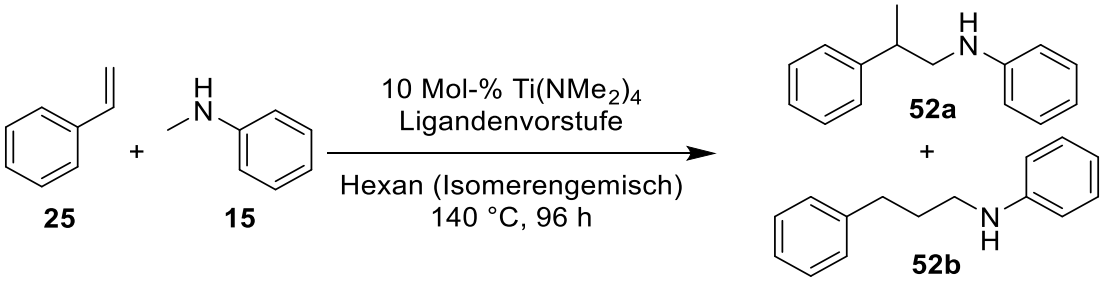
Bei Verwendung des chlorsubstituierten Naphthydrins **95** als Ligandenvorstufe, bei der die am Stickstoff gebundene $CH_2$-Gruppe praktisch einer vom Metall-Zentrum „weggebundenen“ $CH_3$-Gruppe entspricht, wurden mit der 1:1-Mischung mit $Ti(NMe_2)_4$ **52a** und **52b** in moderater Ausbeute von 41 % erhalten, wobei das verzweigte Produkt **52a** im leichten Überschuss gebildet wurde (ca. 60:40, Tabelle 35, Eintrag 3). Dieses Isomerenverhältnis ergab sich auch bei Umsetzung mit der entsprechenden 1:2-Mischung, jedoch war hierbei die Ausbeute wesentlich geringer (Tabelle 35, Eintrag 4). Unter Verwendung des 7-Azaindols (**205**) als Ligandenvorstufe konnten zwar nur mäßige Ausbeuten an **52a** und **52b** erreicht werden, jedoch bildete sich das lineare Produkt im Überschuss (Tabelle 35, Einträge 5 und 6). Die intermolekulare

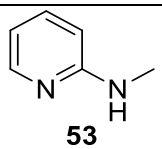
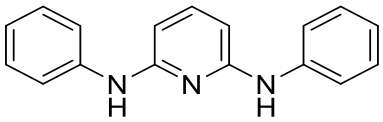
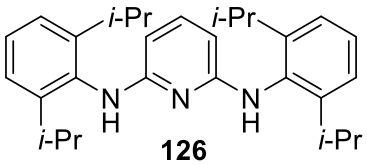
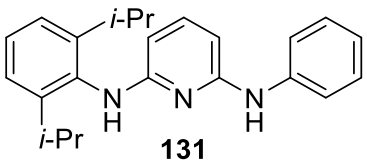
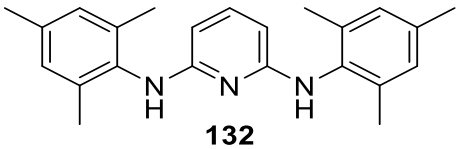
Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) mit Pyrimidin **104** als Ligandenvorstufe gelang nur mit dem vermeintlichen 1:1-Katalysatorsystem, jedoch konnten in diesem Fall dann **52a** und **52b** nur mit einer Gesamtausbeute von 13 % erhalten werden, wobei vermehrt das lineare Produkt **52b** gebildet wurde. Das von Dipl.-Chem. Christian Brahms in der Hydroaminierung von Alkinen und Alkenen erfolgreich als Ligandenvorstufe eingesetzte 2-(*tert*-Butylamino)pyrimidin (**206**)[100] wurde dann auch in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung näher untersucht (Tabelle 35, Einträge 9 und 10) und es war festzustellen, dass der Umsatz, zumindest in Gegenwart des 1:1-Katalysatorgemisches, recht gut war, so dass **52a** und **52b** mit 67 % isoliert werden konnten. Allerdings wurde, ähnlich wie bei den substituierten 2-(Alkylamino)pyridinen bereits beobachtet worden ist (Tabelle 30), vermehrt das verzweigte Produkt **52a** gebildet. Darüber hinaus lieferte lediglich die 1:1-Mischung aus $Ti(NMe_2)_4$ und Pyrazin **105** in einer schlechten Ausbeute verstärkt **52b** (Tabelle 35, Eintrag 13), während sich die 1:2-Mischung als katalytisch inaktiv erwies. Erst das kommerziell erhältliche Triazabicyclodecen (**207**), im Verhältnis 1:1 mit $Ti(NMe_2)_4$ eingesetzt, lieferte ein Gemisch aus **52a** und **52b** mit einer guten Ausbeute von 74 %, was vergleichbar mit den in Gegenwart von 2-MeAP-H (**53**) erreichten Ergebnissen ist. Einzig die Regioselektivität ließ in diesem Fall zu wünschen übrig, da **52b** nur geringfügig bevorzugt gebildet wurde (Tabelle 35, Eintrag 13). Erfreulicherweise wurde das lineare Produkt aber erstmalig ausschließlich bei Umsetzung von *N*-Methylanilin (**15**) mit Styrol (**52**) in Gegenwart eines 1:2-Verhältnisses von $Ti(NMe_2)_4$ zu **207** gebildet, obwohl hierbei die Ausbeute gering ausfiel (Tabelle 35, Eintrag 14). Daraufhin wurde versucht, einen gezielten 1:2-Komplex aus $Ti(NMe_2)_4$ und Triazabicyclodecen (**207**) herzustellen (s. Kapitel 5.2.2). Zum Schluss wurde dann noch 2-(Methylamino)-thiazol (**109**) als Ligandenvorstufe getestet, allerdings erwies sich dies nur in der 1:1-Mischung als geringfügig katalytisch aktiv, wobei auch in dieser Reaktion **52b** als Hauptisomer gebildet wurde (Tabelle 35, Einträge 15 und 16).

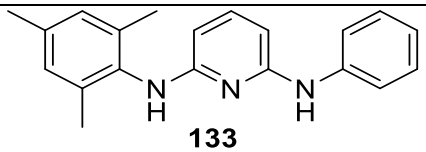
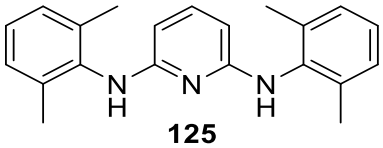
Wie die Beispiele des 2-(Phenylamino)pyridins (**68**, Tabelle 30, Einträge 15 und 16) sowie des Triazabicyclodecens (**207**, Tabelle 35, Einträge 13 und 14) zeigen, ist es durchaus möglich sowohl die Ausbeute an Hydroamino-

alkylierungsprodukten **52a** und **52b** zu steigern und die Regioselektivität zu Gunsten des linearen Produktes **52b** zu beeinflussen. Hierzu wurden die Synthesen von 2,6-Bis(arylamino)pyridinen angestrebt, da diese, neben den drei Stickstoffatomen wie in Verbindung **207**, auch noch die charakteristische Phenylsubstitution wie in Verbindung **68** aufwiesen (Tabelle 36).

**Tabelle 36**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart unterschiedlich substituierter 2,6-Bis(arylamino)pyridine.




| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **53** | 10 | 79 | 32:68 |
| 2 | | 20 | 76 | 34:66 |
| 3 |  **122** | 10 | 53 | 20:80 |
| 4 | | 20 | 76[c] | 4:96 |
| 5 |  **126** | 10 | 92 | 55:45 |
| 6 | | 20 | 95 | 55:45 |
| 7 |  **131** | 10 | 94 | 37:63 |
| 8 | | 20 | 97 | 39:61 |
| 9 |  **132** | 10 | 93 | 51:49 |
| 10 | | 20 | 79 | 68:32 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 11 |  | 10 | 84 | 30:70 |
| 12 | **133** | 20 | 98 | 15:85 |
| 13 |  | 10 | 78 | 52:48 |
| 14 | **125** | 20 | 36 | 51:49 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt **52b**.

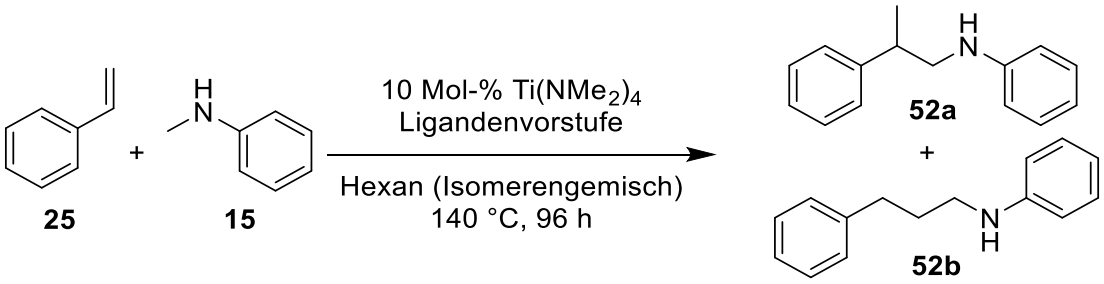
Erfreulicherweise zeigte bereits der Einsatz des 1:2-Gemisches aus $Ti(NMe_2)_4$ und 2,6-Bis(phenylamino)pyridin (**122**) einen deutlichen Erfolg. So konnte erstmalig ausschließlich das lineare Produkt **52b** mit einer sehr guten Ausbeute von 76 % isoliert werden, die GC-Analyse gab an, dass das verzweigte Produkt **52a** nur noch in Spuren entstanden war (Tabelle 36, Eintrag 4). Die entsprechende 1:1-Katalysatormischung hingegen lieferte die Hydroaminoalkylierungsprodukte in einer moderaten Ausbeute mit einer 1:4-Präferenz für das lineare Produkt **52b**. Die Substitution an 2- und 6-Position an beiden Arylsubstituenten in **126** führte zwar dazu, dass sich ein sehr aktives Katalysatorsystem ausbildete (92 % bzw. 95 % Ausbeute), jedoch entstanden beide Regioisomere in einem Verhältnis von nahezu 1:1 zueinander (Tabelle 36, Einträge 5 und 6). Dies ließ sich bei gleichbleibend guter Ausbeute durch die Ligandenvorstufe **131** auf ca. 2:3 zu Gunsten von **52b** verbessern (Tabelle 36, Einträge 7 und 8), während die Einführung der Mesityl-Reste in **132** eine Verschiebung der Selektivität wiederum in Richtung des verzweigten Produktes **52a** zur Folge hatte (Tabelle 36, Einträge 9 und 10). Während das 1:1-Gemisch dieser Ligandenvorstufe mit $Ti(NMe_2)_4$ weiterhin eine sehr gute Ausbeute an **52a** und **52b** lieferte und dabei nicht sehr selektiv reagierte (**52a**/**52b** = 1:1), führte die Verwendung des entsprechenden 1:2-Gemisches zwar zu einer verminderten Ausbeute, dafür aber zu einer klareren Verschiebung des Isomerenverhältnisses in Richtung zu **52a**. Ähnlich wie bei Verbindung **131** führte der Einsatz des unsymmetrisch substituierten Pyridins **133** zu einer Umkehr der Selektivität zu Gunsten des linearen Produktes **52b** (1:1 = 30:70; 1:2 = 15:85, Tabelle 36, Einträge 11 und 12), während die

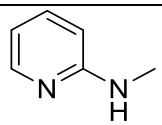
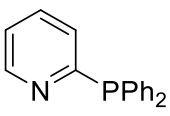
Ausbeuten sehr hoch blieben. Eine einfache Dimethylsubstitution an 2-und 6-Position der Phenylsubstituenten in **125** hingegen verringerte nicht nur stark die Ausbeute, sondern führte auch zu einem Absinken der Selektivität (Tabelle 36, Einträge 13 und 14).

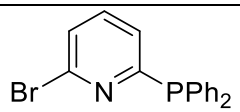
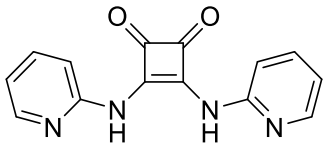
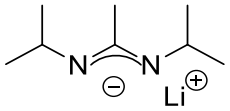
Mit den verwendeten 2,6-Bis(arylamino)pyridinen war es also gelungen ein durch die Wahl der Arylsubstituenten im Hinblick auf das Regioisomerenverhältnis modulierbares Katalysatorsystem zu entwickeln, das die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) mit sehr guten Ausbeuten katalysierte. Darüber hinaus war es unter Verwendung des 1:2-Katalysatorgemisches bestehend aus $Ti(NMe_2)_4$ und **122** möglich, ausschließlich das lineare Produkt **52b** zu isolieren, so dass zunächst versucht wurde einen definierten Ti-Komplex ausgehend von **122** und $Ti(NMe_2)_4$ darzustellen (s. Kapitel 5.2.3).

Zum Abschluss wurden noch die im Zuge des Kapitels 4.1.1 dargestellten Ligandenvorstufen in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung getestet (Tabelle 37).

**Tabelle 37**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart Aminopyridinato-ähnlicher Ligandenvorstufen.




| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **53** | 10 | 79 | 32:68 |
| 2 | | 20 | 76 | 34:66 |
| 3 |  **114-P** | 10 | 6 | 40:60 |
| 4 | | 20 | 5 | 40:60 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 |  **114-Hal** | 10 | 4 | 40:60 |
| 6 | | 20 | - | - |
| 7 |  **118** | 10 | - | - |
| 8 | | 20 | - | - |
| 9 |  **135-Li** | 10 | - | - |
| 10 | | 20 | - | - |

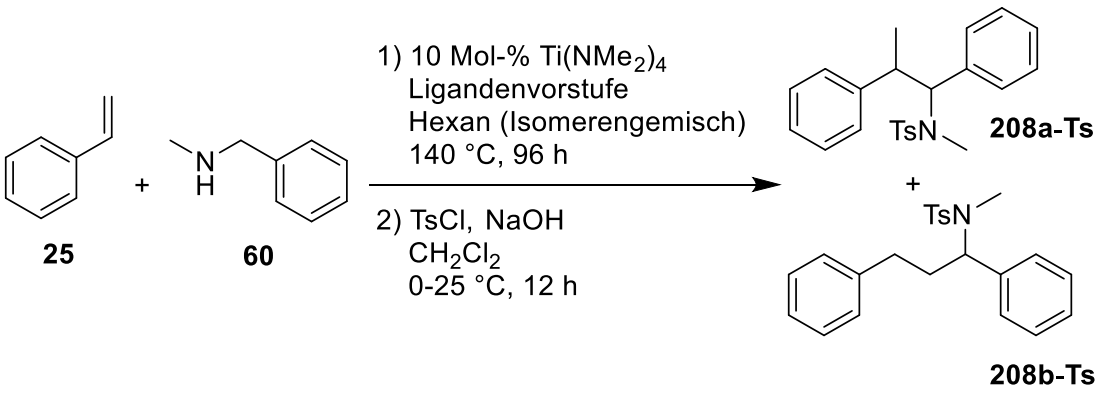
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

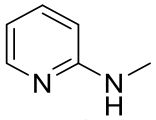
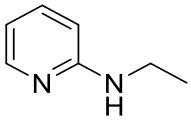
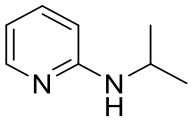
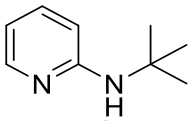
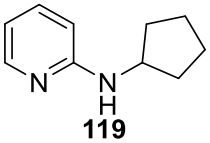
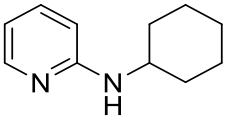
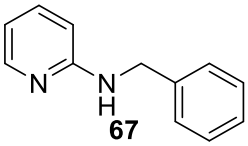
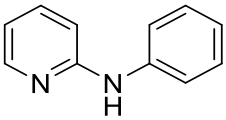
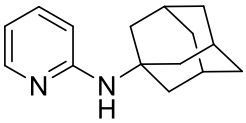
Während der Einsatz der Phosphan-Ligandenvorstufen **114**-**P** und **114**-**Hal** noch in Teilen zu Produktbildung führte (Tabelle 37, Einträge 3-6) und hierbei bevorzugt **52b** gebildet wurde, zeigte sich unter Verwendung des Quadratsäureamids **118** und des Salzes **135**-**Li** keinerlei Produktbildung.

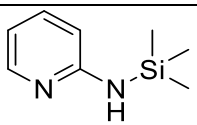
### 5.1.2 Aminopyridinato-Liganden in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol mit *N*-Benzylmethylamin

Wie in Kapitel 3 bereits demonstriert erwies sich 2-MeAP-H (**53**) als effektive Ligandenvorstufe für die Ti-katalysierte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) mit Dialkylaminen (in diesem Fall *N*-Benzylmethylamin (**60**)), eine Umsetzung, die bis zu diesem Zeitpunkt mit Gruppe 4-Katalysatoren noch nicht realisierbar war. Folglich wurden die für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) bereits getesteten Ligandenvorstufen (s. Kapitel 5.1.1) parallel dazu auch für die entsprechende Reaktion von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) näher untersucht. Die Reaktionsbedingungen entsprachen den bereits Vorgestellten, mit dem einzigen Unterschied, dass nach Beendigung der Reaktion und nach GC-Analyse zwecks Bestimmung des Isomerenverhältnisses das Reaktionsgemisch mit TsCl umgesetzt wurde, um die erhaltenen Produkte per Säulenchromatographie sauberer von den Edukten trennen zu können.

**Tabelle 38**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) in Gegenwart von am Stickstoff unterschiedlich substituierten 2-(Amino)pyridinen.



| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **53** | 10 | 69 | 7:93 |
| 2 | | 20 | 40 | 35:65 |
| 3 |  **65** | 10 | 93 | 10:90 |
| 4 | | 20 | 22 | 13:87 |
| 5 |  **66** | 10 | 86[c] | 7:93 |
| 6 | | 20 | 59[c] | 7:93 |
| 7 |  **71** | 10 | 72[c] | 7:93 |
| 8 | | 20 | 25[c] | 8:92 |
| 9 |  **119** | 10 | 87[c] | 9:91 |
| 10 | | 20 | - | - |
| 11 |  **120** | 10 | - | - |
| 12 | | 20 | 74[c] | 8:92 |
| 13 |  **67** | 10 | 89 | 12:88 |
| 14 | | 20 | 86 | 12:88 |
| 15 |  **68** | 10 | 96 | 10:90 |
| 16 | | 20 | 82 | 10:90 |
| 17 |  **75** | 10 | 81[c] | 7:93 |
| 18 | | 20 | - | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 19 |  | 10 | 74 | 9:91 |
| 20 | **80** | 20 | - | - |

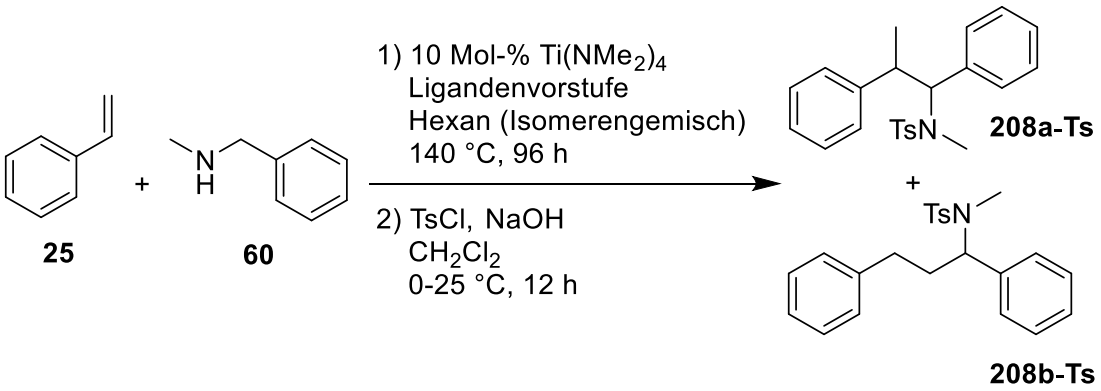
[a] Reaktionsbedingungen: 1) *N*-Benzylmethylamin (**60**, 2.0 mmol, 242 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Die Produkte wurden als Tosylamide isoliert. Ausbeute an isolierten, tosylierten Produkten **208a**-**Ts** + **208b**-**Ts**. [b] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie. [c] Ausbeute an isoliertem, tosyliertem Produkt **208b**-**Ts**.

Zunächst wurde beobachtet, dass 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe auch für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) erfolgreich eingesetzt werden konnte (Tabelle 38, Einträge 1 und 2): Die 1:1-Mischung aus $Ti(NMe_2)_4$ und **53** lieferte die entsprechenden Hydroaminoalkylierungsprodukte **208a**-**Ts** und **208b**-**Ts** mit einer guten Ausbeute von 69 %, wobei im Gegensatz zu den Umsetzungen mit *N*-Methylanilin (**15**) in diesem Fall eine klarere Bevorzugung des linearen Produktes **208b**-**Ts** festgestellt werden konnte (7:93). Die Ausbeute und diese klare Selektivität sanken jedoch bei Anwendung eines 1:2-Gemisches auf 40 % und 35:65. Im Gegensatz zu den Versuchen mit dem *N*-arylierten sekundären Amin *N*-Methylanilin konnte kein so deutlicher Zusammenhang zwischen Substitution an der Ligandenvorstufe und Ausbeute bzw. Selektivität der Reaktion festgestellt werden (Tabelle 38, Einträge 3-8). So führte das 1:1-Gemisch aus 2-(Ethylamino)pyridin (**65**) und $Ti(NMe_2)_4$ zu einer sehr guten Ausbeute an den Produkten, wobei die Selektivität mit 1:9 stark zu Gunsten des linearen Produktes **208b**-**Ts** ausfiel (Tabelle 38, Eintrag 3). Während die entsprechende 1:2-Mischung eine schlechtere Ausbeute lieferte (Tabelle 38, Eintrag 4), führte der Einsatz von 2-(Isopropylamino)pyridin (**66**) im 1:2-Verhältnis zu einer besseren Ausbeute von 59 % (Tabelle 38, Eintrag 6). Die Selektivität blieb hingegen, wie auch bei der 1:1-Mischung (Tabelle 38, Eintrag 5), gleichbleibend deutlich bei 7:93 für **208b**-**Ts**. Die Erhöhung des sterischen Anspruches am Stickstoff-Atom hin zu einem *tert*-Butyl-Rest führte zwar bei dem Gebrauch des 1:1-Verhältnisses zu einer Verringerung der Gesamtausbeute auf 72 % (1:2-Verhältnis: 25 %), allerdings blieb die Bildung des linearen Produktes **208b**-**Ts** weiterhin klar favorisiert. Besonders bemerkenswert war der Gebrauch der Cyclopentyl- bzw. Cyclohexyl-

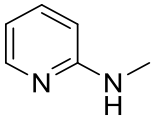
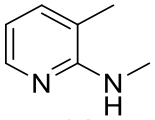
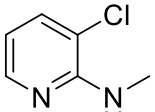
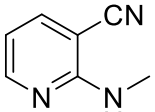
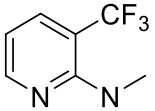
substituierten Aminopyridine **119** und **120** (Tabelle 38, Einträge 9-12): Bei **119** zeigte sich lediglich das 1:1-Verhältnis aus $Ti(NMe_2)_4$ und Ligandenvorstufe **119** als katalytisch sehr aktiv, wohingegen lediglich das 1:2-Gemisch aus $Ti(NMe_2)_4$ und **120** zu einer guten Ausbeute an **208a**-**Ts** und **208b**-**Ts** führte. Hingegen zeigten sowohl 2-(Benzylamino)pyridin (**67**) als auch 2-(Phenylamino)pyridin (**68**) als 1:1- wie auch als 1:2-Mischung gleichbleibend sehr gute Aktivität in dieser intermolekularen Hydroaminoalkylierung (Tabelle 38, Einträge 13-16, 82-96 % Ausbeute), wobei die Regioselektivität verglichen mit den anderen 2-(Alkylamino)pyridinen leicht sank (12:88 bzw. 10:90). Die in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung mit *N*-Methylanilin (**15**) als weniger reaktiv einzustufende Ligandenvorstufe **75** zeigte hier in der 1:1-Zusamensetzung eine wesentlich höhere Aktivität und führte zu den Produkten mit einer sehr guten Ausbeute und sehr guter Selektivität (Tabelle 38, Eintrag 17, 81 %, 7:93). Die 1:2-Mischung war überhaupt nicht aktiv (Tabelle 38, Eintrag 18), eine Beobachtung, die auch auf das TMS-substituierte Aminopyridin **80** zutraf, denn auch nur in diesem Fall führte die 1:1-Mischung aus Ti und Ligandenvorstufe zu **208a**-**Ts** und **208b**-**Ts** mit einer guten Ausbeute und sehr hohen Selektvität zu Gunsten von **208b**-**Ts** (Tabelle 38, Einträge 19 und 20). Allgemein sei an dieser Stelle festgehalten, dass die 2-(Alkylamino)- sowie 2-(Arylamino)pyridine eine für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen mit Dialkylaminen sehr geeignete Klasse an Ligandenvorstufen darzustellen scheinen.

Um diese These weiter zu verifizieren und Aussagen über elektronische Einflüsse auf das katalytische Verhalten machen zu können, wurden im Folgenden am Pyridin-Ring unterschiedlich substituierte Aminopyridine als Ligandenvorstufen eingesetzt (Tabelle 39).

**Tabelle 39**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) in Gegenwart von in 3-Position unterschiedlich substituierten 2-(Methylamino)pyridinen.



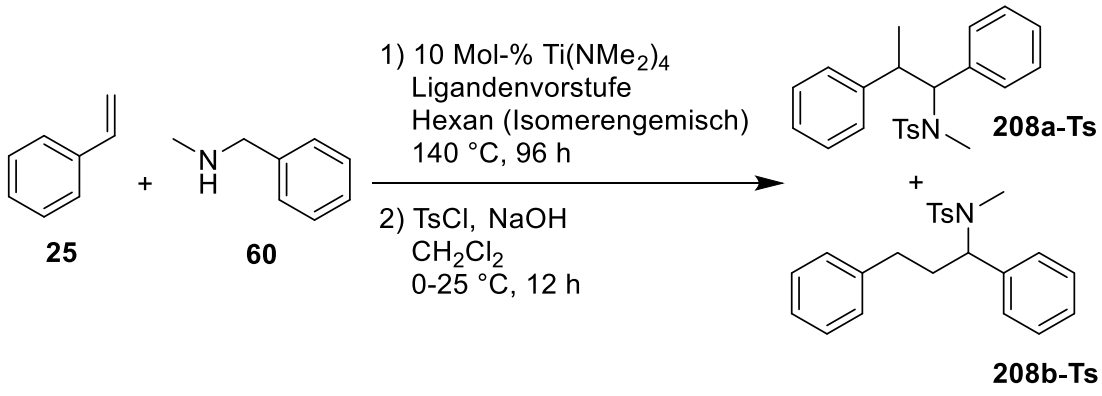

**25** **60**

| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **53** | 10 | 69 | 7:93 |
| 2 | | 20 | 40 | 35:65 |
| 3 |  **84** | 10 | 21 | 15:85 |
| 4 | | 20 | 37 | 16:84 |
| 5 |  **86** | 10 | 27 | 14:86 |
| 6 | | 20 | 41 | 13:87 |
| 7 |  **85** | 10 | - | - |
| 8 | | 20 | - | - |
| 9 |  **87** | 10 | - | - |
| 10 | | 20 | - | - |

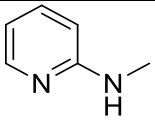
[a] Reaktionsbedingungen: 1) *N*-Benzylmethylamin (**60**, 2.0 mmol, 242 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Die Produkte wurden als Tosylamide isoliert. Ausbeute an isolierten, tosylierten Produkten **208a**-**Ts** + **208b**-**Ts**. [b] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie.

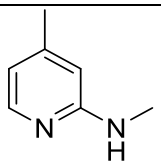
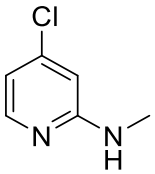
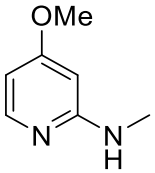
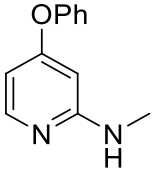
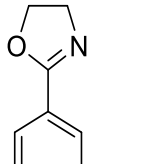
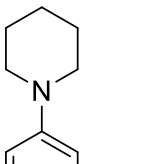
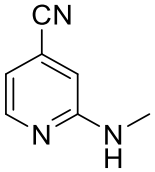
In Tabelle 39 ist zunächst einmal auffällig, dass die mit elektronenziehenden Resten versehenen Aminopyridine **85** und **87** weder in einer 1:1- noch in einer 1:2-Zusammensetzung mit $Ti(NMe_2)_4$ eine Reaktivität zeigten (Tabelle 39, Einträge 7-10). Bei dem mit elektronenschiebendem Rest substituierten Aminopyridin **84** hingegen erwies sich eine 1:1-Mischung als weniger reaktiv für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) als für die entsprechende Umsetzung von **25** mit *N*-Methylanilin (**15**). Im Gegensatz dazu lieferte dann wieder die 1:2-Mischung die bessere Ausbeute an **208a**-**Ts** und **208b**-**Ts**, wobei diese, wie auch die Selektivität, schlechter ausfiel, verglichen mit den 2-(Alkylamino)- und 2-(Arylamino)pyridinen aus Tabelle 38. Als mittelmäßig reaktiv in dieser Reaktion ist das halogensubstituierte Aminopyridin **86** einzustufen (Tabelle 39, Einträge 5 und 6). Die nicht vorhandene katalytische Reaktivität der Ligandenvorstufen **85** und **87** unterstützte zudem die aufgestellte Hypothese, dass durch einen starken Elektronenzug die Bindungsfähigkeit der Ligandenvorstufe an das Metallzentrum stark herabgesetzt wird.

**Tabelle 40**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) in Gegenwart von in 4-Position unterschiedlich substituierten 2-(Methylamino)pyridinen.




**25** + **60**

| Nr. | Ligandenvorstufe[a] | Mol-% | Ausbeute [%][b] | Selektivität **a**/**b**[c] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **53** | 10 | 69 | 7:93 |
| 2 | | 20 | 40 | 35:65 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 3 |  **196** | 10 | 91 | 9:91 |
| 4 | | 20 | 34 | 10:90 |
| 5 |  **197** | 10 | 73 | 10:90 |
| 6 | | 20 | 41[d] | 9:91 |
| 7 |  **198** | 10 | 94 | 10:90 |
| 8 | | 20 | 32 | 9:91 |
| 9 |  **199** | 10 | 91 | 9:91 |
| 10 | | 20 | 93 | 10:90 |
| 11 |  **200** | 10 | 42 | 8:92 |
| 12 | | 20 | - | - |
| 13 |  **201** | 10 | 92 | 10:90 |
| 14 | | 20 | 27[d] | 7:93 |
| 15 |  **202** | 10 | 24[d] | 6:94 |
| 16 | | 20 | - | - |

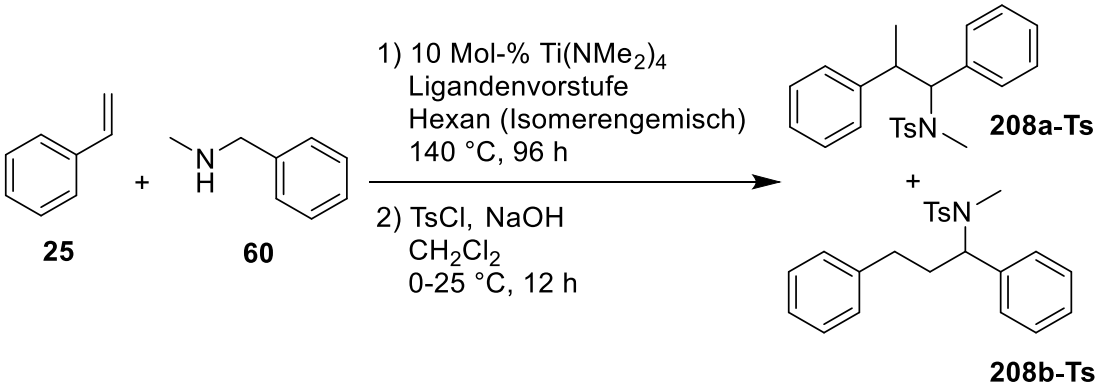
[a] Ligandensynthese Jens Bielefeld.[63] [b] Reaktionsbedingungen: 1) *N*-Benzylmethylamin (**60**, 2.0 mmol, 242 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan

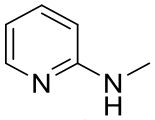
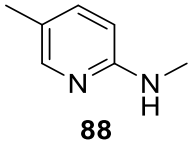
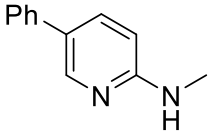
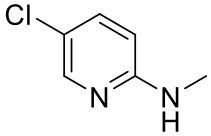
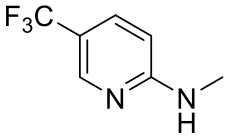
(Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Die Produkte wurden als Tosylamide isoliert. Ausbeute an isolierten, tosylierten Produkten **208a**-**Ts** + **208b**-**Ts**. [c] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie. [d] Ausbeute an isoliertem, tosyliertem Produkt **208b**-**Ts**.

In den nächsten Studien wurde der Einfluss einer Substitution in 4-Position am Pyridinring des 2-(Methylamino)pyridins eingehender untersucht. Aus Tabelle 40 ließ sich zunächst zum einen der Trend ablesen, dass in fast allen Fällen der untersuchten Ligandenvorstufen sich die 1:1-Mischung in der Hydroaminoalkylierung als reaktiver erwies als die 1:2-Mischung und zum anderen, im Vergleich mit der entsprechenden Umsetzung von *N*-Methylanilin (**15**, Tabelle 32), zu deutlich höheren Ausbeuten an **208a**-**Ts** und **208b**-**Ts** mit wesentlich deutlicheren Regioselektivitäten in Bezug auf **208b**-**Ts** führte. So konnten in Gegenwart von 2-(Methylamino)-4-methylpyridin (**196**) in einem 1:1-Verhältnis zu $Ti(NMe_2)_4$ die Produkte **208a**-**Ts** und **208b**-**Ts** mit einer isolierten Ausbeute von 91 % erhalten werden (Tabelle 40, Eintrag 3), während das 1:2-Gemisch zu 34 % an Produkten bei fast gleichbleibender Regioselektivität führte (Tabelle 40, Eintrag 4). Ähnlich, wenn auch mit einem schlechteren Umsatz, verhielt es sich bei dem halogensubstituierten Aminopyridin **197**, wobei zwar lediglich das 1:1-Gemisch eine gute Ausbeute lieferte (Tabelle 40, Eintrag 5), jedoch - und dies im Gegensatz zu der intermolekularen Hydroaminoalkylierung mit *N*-Methylanilin (**15**) - auch das 1:2-Gemisch katalytisch aktiv war (Tabelle 40, Eintrag 6). Sehr gute Umsätze hin zu den Produkten **208a**-**Ts** und **208b**-**Ts** konnten unter Einfluss der mit Elektronendonatoren substituierten Aminopyridine **198** und **199** (Tabelle 40, Einträge 7-10) im Verhältnis 1:1 zum Ti-Zentrum erzielt werden bei einer fast konstanten Selektivität von 1:9 zu Gunsten des linearen Hydroamino-alkylierungsproduktes **208b**-**Ts**. Im Gegensatz zu dem unter Einfluss des 1:2-Gemisches aus $Ti(NMe_2)_4$ und 2-(Methylamino)-4-methoxypyridin (**198**) erzielten Ergebnisses (Tabelle 40, Eintrag 8), stellte sich das entsprechende Gemisch aus $Ti(NMe_2)_4$ und 2-(Methylamino)-4-phenoxypyridin (**199**) als wesentlich reaktiver heraus (Tabelle 40, Eintrag 10). In beiden Fällen blieb auch hier wieder die Selektivität deutlich ausgeprägt bezüglich des linearen Isomers **208b**-**Ts**. **198** und **199** hatten sich auch schon bei der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) als die für ein aktives Katalysatorsystem am besten geeigneten

Ligandenvorstufen in dieser Klasse erwiesen. Die Substitution an 4-Position durch 4,5-Dihydrooxazol bzw. Piperidin führte zu den Ligandenvorstufen **200** und **201**, die ihrerseits auch in dieser Reaktion wieder eine im Vergleich zur Reaktion mit *N*-Methylanilin (**15**) wesentlich erhöhte Aktivität aufwiesen: Während das 2:1-Gemisch von **200** mit $Ti(NMe_2)_4$ keinerlei Reaktion unterstützte (Tabelle 40, Eintrag 12), führte das 1:1-Gemisch wiederum zu **208a**-**Ts** und **208b**-**Ts** mit einer Ausbeute von 42 % (Tabelle 40, Eintrag 11). Die Einführung eines starken Elektronendonators in 4-Position hingegen machte sich deutlich in der katalytischen Aktivität des Systems bemerkbar, denn so führte die Anwesenheit von $Ti(NMe_2)_4$ und **201** im Verhältnis 1:1 zu einer Ausbeute von 92 % (Tabelle 40, Eintrag 13) und sogar die 1:2-Mischung (Tabelle 40, Eintrag 14) führte zu Umsatz (27 % Ausbeute an reinem **208b**-**Ts**). Wie auch schon im Falle der intermolekularen Hydroaminoalkylierung mit *N*-Methylanilin (**15**) beeinflusste die Anwesenheit des mit einem Elektronenakzeptor versehenen Aminopyridins **202** die Reaktion negativ, so dass nur die 1:1-Mischung überhaupt eine schlechte Ausbeute von 24 % an **208b**-**Ts** lieferte (Tabelle 40, Einträge 15 und 16). Jedoch ist anzumerken, dass in allen untersuchten Fällen die Regioselektivität stark zu Gunsten des linearen Produktes ausfiel (10:90 bis 6:94).

**Tabelle 41**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) in Gegenwart von in 5-Position unterschiedlich substituierten 2-(Methylamino)pyridinen.



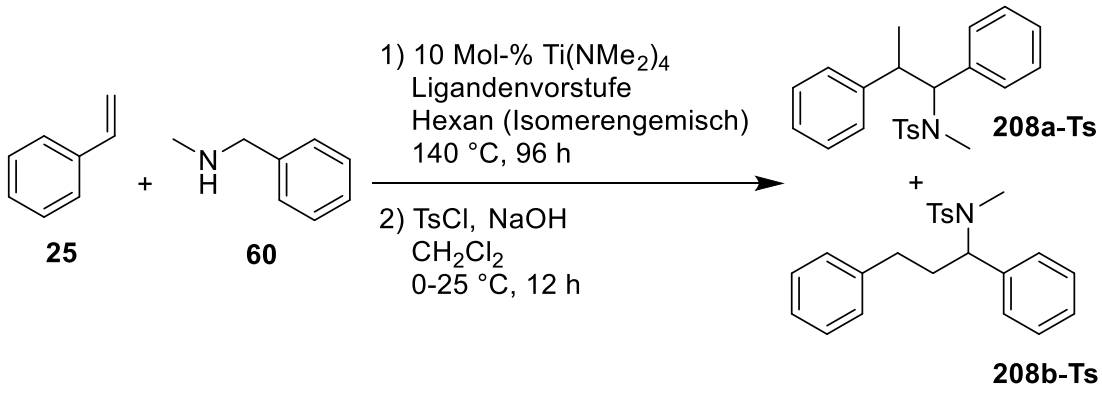
| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **53** | 10 | 69 | 7:93 |
| 2 | | 20 | 40 | 35:65 |
| 3 |  **88** | 10 | 39 | 14:86 |
| 4 | | 20 | 42 | 15:85 |
| 5 |  **89** | 10 | 51 | 10:90 |
| 6 | | 20 | 58 | 9:91 |
| 7 |  **90** | 10 | - | - |
| 8 | | 20 | - | - |
| 9 |  **91** | 10 | - | - |
| 10 | | 20 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: 1) *N*-Benzylmethylamin (**60**, 2.0 mmol, 242 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Ausbeute an isolierten, tosylierten Produkten **208a**-**Ts** + **208b**-**Ts**. [b] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie.

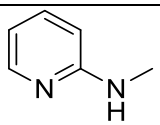
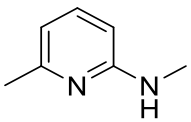
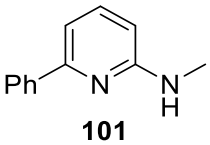
Des Weiteren wurde der Einfluss der Substitution in 5-Position am Pyridinring auf die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit Dialkylaminen untersucht (Tabelle 41). Interessanterweise zeigte sich in diesen Experimenten, dass wiederum die 2:1-Mischungen der alkyl- und arylsubstituierten Aminopyridine **88** und **89** mit $Ti(NMe_2)_4$ eine für diese Umsetzung katalytisch aktivere Spezies liefern (Tabelle 41, Einträge 4 und 6), während die entsprechenden 1:1-Gemische zu einer etwas geringeren Ausbeute führten (Tabelle 41, Einträge 3 und 5). Bezüglich der Regioselektivität musste festgestellt werden, dass diese in Gegenwart des 2-(Methylamino)-5-methylpyridins (**88**) als Ligandenvorstufe zu Gunsten von **208b**-**Ts** weniger stark ausgeprägt war (15:85, Tabelle 41, Eintrag 4) als in

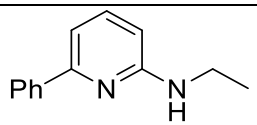
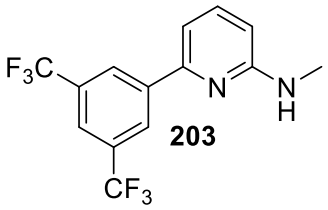
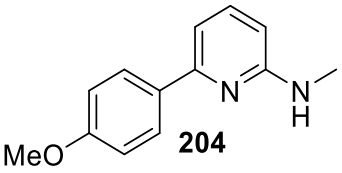
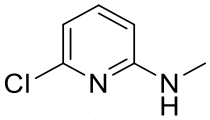
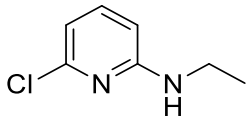
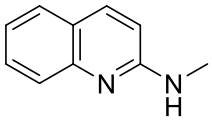
Gegenwart des 2-(Methylamino)-5-phenylpyridins (**89**) (9:91, Tabelle 41, Eintrag 6). Im Gegensatz zu den Versuchen mit *N*-Methylanilin (**15**) konnte unter Einsatz von 2-(Methylamino)-5-chloropyridin (**90**, Tabelle 33, Einträge 7 und 8), wie auch von **91** (Tabelle 41, Einträge 9 und 10), keinerlei Produktbildung beobachtet werden. Zusammenfassend erwies sich also keiner der in 5-Position substituierten Aminopyridine als herausragende Ligandenvorstufe für diese Umsetzung, eine Situation ähnlich wie bei den in 3-Position substituierten Aminopyridinen.

**Tabelle 42**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) in Gegenwart von in 6-Position unterschiedlich substituierten 2-(Alkylamino)pyridinen.




**25** + **60**

| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **53** | 10 | 69 | 7:93 |
| 2 | | 20 | 40 | 35:65 |
| 3 |  **92** | 10 | 68 | 10:90 |
| 4 | | 20 | 53 | 11:89 |
| 5 |  **101** | 10 | 29 | 14:86 |
| 6 | | 20 | 10 | 10:90 |

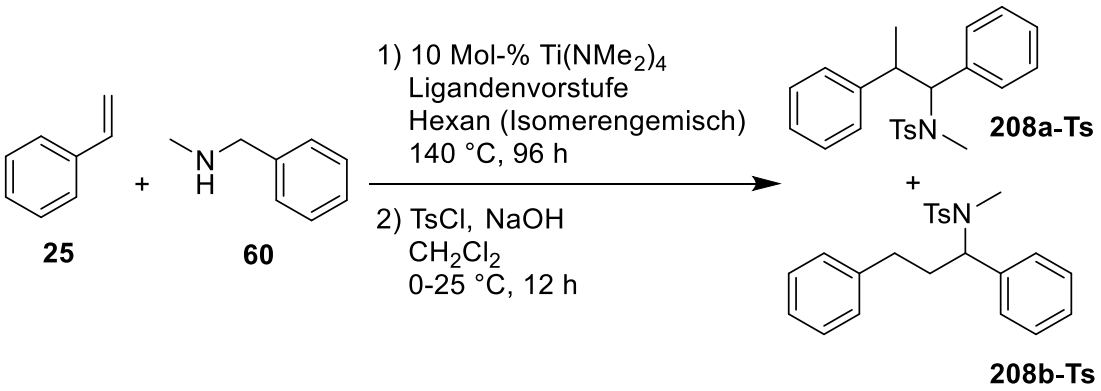
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 7 |  **103** | 10 | 21 | 13:87 |
| 8 | | 20 | 8 | 13:87 |
| 9 |  **203** | 10[c] | 17 | 10:90 |
| 10 | | 20[c] | - | - |
| 11 |  **204** | 10[c] | 37 | 8:92 |
| 12 | | 20[c] | - | - |
| 13 |  **99** | 10 | 47 | 14:86 |
| 14 | | 20 | - | - |
| 15 |  **102** | 10 | - | - |
| 16 | | 20 | - | - |
| 17 |  **93** | 10 | 95 | 11:89 |
| 18 | | 20 | - | - |

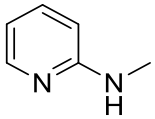
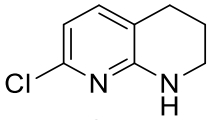
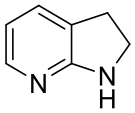
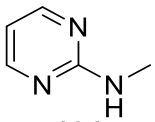
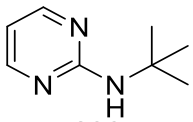
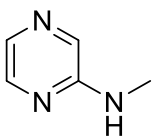
[a] Reaktionsbedingungen: 1) *N*-Benzylmethylamin (**60**, 2.0 mmol, 242 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Ausbeute an isolierten, tosylierten Produkten **208a**-**Ts** + **208b**-**Ts**. [b] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie. [c] Ligandensynthese Jens Fleckenstein.[66]

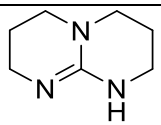
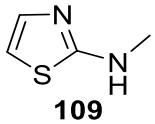
Auch für die Umsetzung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) wurden die in 6-Position am Pyridinring modifizierten Aminopyridine eingesetzt (Tabelle 42). Verglichen mit den in Gegenwart dieser Ligandenvorstufen erzielten Ergebnissen der Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) bestätigten sich einige Reaktivitätstrends: So führte die Anwesenheit des 2-(Methylamino)-6-methylpyridins (**92**) sowohl in einem 1:1- wie auch in einem 1:2-Verhältnis mit $Ti(NMe_2)_4$ zwar noch zu einer Hydroaminoalkylierung von **25** mit dem Dialkylamin **60**, jedoch verringerten sich die Ausbeuten verglichen mit den bis dahin durchgeführten Experimenten

(68 % bzw. 53 % Ausbeute bei einer Regioselektivität von ca. 1:9, Tabelle 42, Einträge 3 und 4). Wurde jedoch ein größerer Substituent sowohl an der 6-Position (Tabelle 42, Einträge 5 und 6) als auch an der Aminogruppe (Tabelle 42, Einträge 7 und 8) eingeführt, sanken nicht nur die Ausbeuten, sondern es verringerten sich auch die Selektivitäten bezogen auf das lineare Produkt **208b**-**Ts** (13:87 - 10:90). Diese Beobachtung war für diese beiden Ligandenvorstufen auch bereits in Tabelle 34 zu erkennen. Auch die Einführung substituierter Phenylgruppen wie bei **203** und **204** verbesserten die Umsätze hin zu **208a**-**Ts** und **208b**-**Ts** nicht (Tabelle 42, Einträge 9-12). So waren im Gegenteil in diesen Fällen stets nur die 1:1-Mischungen überhaupt ausreichend katalytisch aktiv. Allerdings hatte diese Art der Substitution keinerlei Einfluss auf die Regioselektivität der Hydroaminoalkylierung – **208b**-**Ts** wurde stets im Überschuss gebildet – und dies steht im Kontrast zu den mit *N*-Methylanilin (**15**) erhaltenen Ergebnissen (s. Tabelle 34). Die Implementierung eines Halogens an der 6-Position des Pyridin-Ringes wurde in dieser hier untersuchten Reaktion nur in einem Fall toleriert (Tabelle 42, Einträge 13-16). Lediglich die 1:1-Mischung von $Ti(NMe_2)_4$ und 2-(Methylamino)-6-chloropyridin (**99**) ermöglichte die Umsetzung des *N*-Benzylmethylamins (**60**) mit Styrol (**25**) zu den entsprechenden Produkten **208a**-**Ts** und **208b**-**Ts**. Der starke Einfluss der Ligandenvorstufen auf die Regioselektivität, wie im Fall des *N*-Methylanilins (**15**, Tabelle 34, Einträge 13 und 14) konnte hier als nicht so ausgeprägt beobachtet werden. Wiederum zeigte sich auch nur die 1:1-Mischung von $Ti(NMe_2)_4$ mit 2-(Methylamino)chinolin (**93**) als reaktiv genug, um diese Reaktion erfolgreich und mit hervorragender Ausbeute von 95 % zu katalysieren (Tabelle 42, Einträge 17 und 18). Einzig der zuletzt angeführte Aminopyridinato-Ligand erwies sich also von den hier angeführten Verbindungen als möglicher Kandidat für weitere Experimente bezüglich der Umsetzbarkeit weiterer Dialkylamine.

**Tabelle 43**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) in Gegenwart verschiedener, den 2-(Alkylamino)pyridinen ähnlichen Verbindungen.




| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **53** | 10 | 69 | 7:93 |
| 2 | | 20 | 40 | 35:65 |
| 3 |  **95** | 10 | 64 | 10:90 |
| 4 | | 20 | - | - |
| 5 |  **205** | 10[c] | 38 | 9:91 |
| 6 | | 20[c] | 32 | 10:90 |
| 7 |  **104** | 10 | 96[e] | 10:90 |
| 8 | | 20 | 24 | 13:87 |
| 9 |  **206** | 10[d] | 98[e] | 7:93 |
| 10 | | 20[d] | 22 | 15:85 |
| 11 |  **105** | 10 | 91[e] | 5:95 |
| 12 | | 20 | - | - |

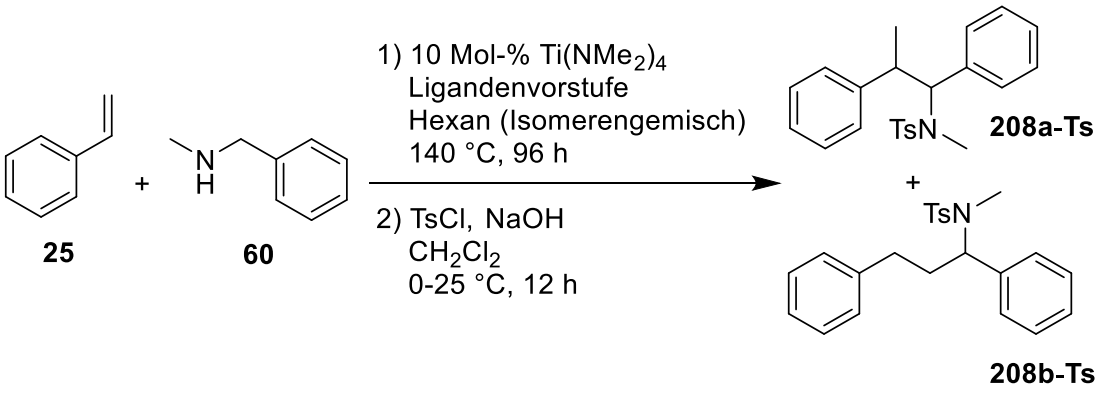
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 13 |  **207** | 10[c] | 94[e] | 6:94 |
| 14 | | 20[c] | 93[e] | 3:97 |
| 15 |  **109** | 10 | - | - |
| 16 | | 20 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: 1) *N*-Benzylmethylamin (**60**, 2.0 mmol, 242 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Die Produkte wurden als Tosylamide isoliert. Ausbeute an isolierten, tosylierten Produkten **208a**-**Ts** + **208b**-**Ts**. [b] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie. [c] Kommerziell bei Sigma-Aldrich erhältlich. [d] Synthese Christian Brahms.[100] [e] Ausbeute an isoliertem, tosyliertem Produkt **208b**-**Ts**.

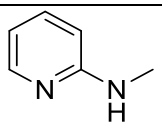
Analog zu den mit *N*-Methylanilin (**15**) durchgeführten Studien wurde sodann der Einfluss verschiedener, auch mehrere Heteroatome enthaltener Verbindungen auf die Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) näher untersucht (Tabelle 43). Wurde Tetrahydronaphthydrin **95** als Ligandenvorstufe in einer 1:1-Mischung mit $Ti(NMe_2)_4$ eingesetzt, so konnte die entsprechende Reaktion beobachtet und die Produkte **208a**-**Ts** und **208b**-**Ts** mit einer guten Ausbeute isoliert und eine sehr gute Regioselektivität zu Gunsten von **208b**-**Ts** festgestellt werden (Tabelle 43, Eintrag 3). Während jedoch ein entsprechendes 2:1-Gemisch die Umsetzung von **25** mit **15** (Tabelle 35, Eintrag 4) unterstützte, konnte im vorliegenden Fall keinerlei Umsatz beobachtet werden (Tabelle 43, Eintrag 4). Auch das Dihydroazaindol **205** erwies sich als wirksame Ligandenvorstufe, wie Tabelle 43, Einträge 5 und 6 zeigen, wenn auch nicht mit den erhofften, gesteigerten Ausbeuten. Erst die Einführung eines weiteren Stickstoffatoms im Pyridinring führte zu einer deutlichen Ausbeutesteigerung (Tabelle 43, Einträge 7-12): So konnten in Gegenwart der 1:1-Gemische von 2-(Methylamino)pyrimidin (**104**), 2-(*tert*-Butylamino)pyrimidin (**206**) sowie 2-(Methylamino)pyrazin (**105**) das lineare Produkt **208b**-**Ts** in Ausbeuten von 91-98 % isoliert werden, das verzweigte Produkt **208a**-**Ts** wurde, wie die Selektivitäten von 5:95 bis 10:90 schon andeuten, nur im GC noch in Spuren beobachtet. Die entsprechenden 2:1-Gemische der Ligandenvorstufen **104** und **206** mit $Ti(NMe_2)_4$ wiesen nicht nur eine wesentlich geringere Aktivität auf,

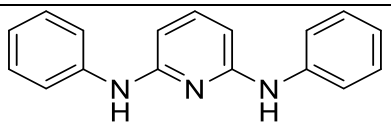
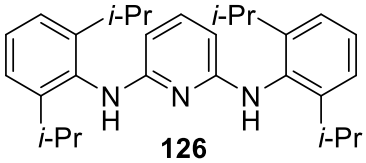
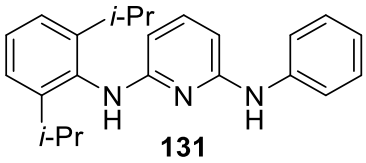
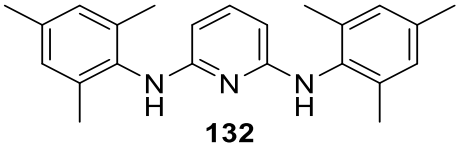
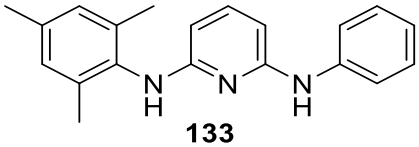
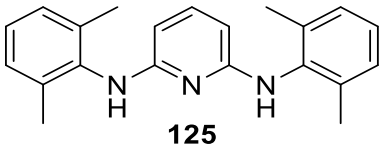
sondern verschoben die Regioselektivität auch leicht hin zu dem verzweigten Produkt **208a**-**Ts**. Das 1:2-Katalysatorsystem aus $Ti(NMe_2)_4$ und 2-(Methylamino)pyrazin (**105**) erwies sich, wie auch schon im Falle der Umsetzung von *N*-Methylanilin (**15**, Tabelle 35, Eintrag 12) als gänzlich katalytisch inaktiv. Besonders hervorzuheben ist auch der Einsatz des Triazabicycloundecens **207** als Ligandenvorstufe, denn in diesem Fall wiesen sowohl die 1:1- als auch die 1:2-Mischung eine hohe katalytische Aktivität auf (Tabelle 43, Einträge 13 und 14), wobei sich die Regioselektivität im Falle des 1:2-Gemisches als besonders hervorragend herausstellte, eine Beobachtung, die auch schon im Falle der Hydroaminoalkylierung mit *N*-Methylanilin (**15**) gemacht worden war. Zeigte das 1:1-Gemisch aus $Ti(NMe_2)_4$ und **109** in der Hydraminoalkylierung von **25** mit **15** noch eine geringfügige Aktivität (Tabelle 35, Eintrag 15), so erwiesen sich in diesem Fall der Reaktion beide Mischungsverhältnisse als gänzlich wirkungslos (Tabelle 43, Einträge 15 und 16).

**Tabelle 44**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) in Gegenwart unterschiedlich substituierter 2,6-Bis(arylamino)pyridine.




**25** + **60**

| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **53** | 10 | 69 | 7:93 |
| 2 | | 20 | 40 | 35:65 |

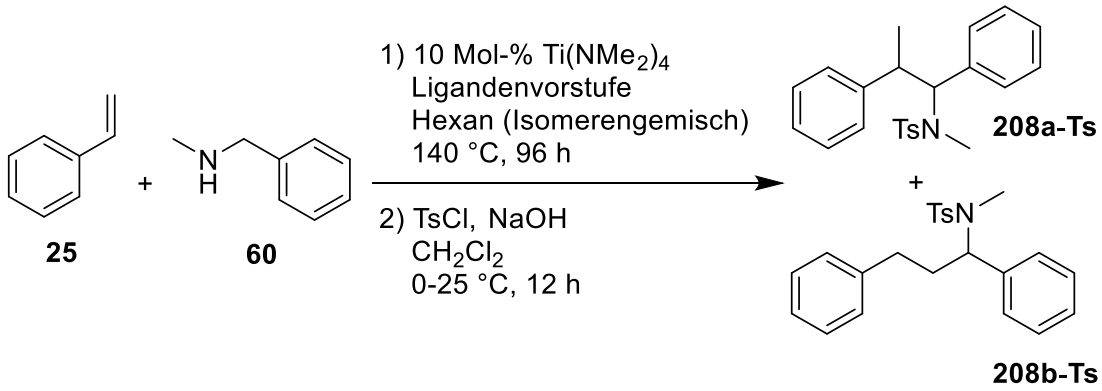
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 3 |  **122** | 10 | 47[c] | 1:99 |
| 4 | | 20 | 72[c] | 1:99 |
| 5 |  **126** | 10 | 39[c] | 1:99 |
| 6 | | 20 | 64[c] | 1:99 |
| 7 |  **131** | 10 | 51[c] | 2:98 |
| 8 | | 20 | 73[c] | 3:97 |
| 9 |  **132** | 10 | 44[c] | 1:99 |
| 10 | | 20 | 71[c] | 1:99 |
| 11 |  **133** | 10 | 56[c] | 4:96 |
| 12 | | 20 | 77[c] | 5:95 |
| 13 |  **125** | 10 | 19[c] | 2:98 |
| 14 | | 20 | 21[c] | 2:98 |

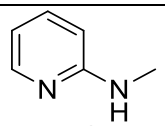
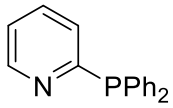
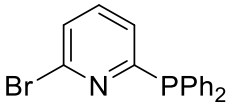
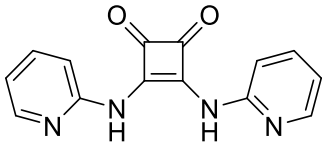
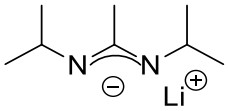
[a] Reaktionsbedingungen: 1) *N*-Benzylmethylamin (**60**, 2.0 mmol, 242 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Die Produkte wurden als Tosylamide isoliert. Ausbeute an isolierten, tosylierten Produkten **208a**-**Ts** + **208b**-**Ts**. [b] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie. [c] Ausbeue an isoliertem, tosyliertem Produkt **208b**-**Ts**.

Ähnlich der bereits ausgeführten Überlegung sollte dann im Folgenden getestet werden, ob nicht 2,6-Bis(arylamino)pyridine einen positiven Einfluss auf die Selektivität der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) haben (Tabelle 44). Auch in diesen Fällen konnten ähnliche Beobachtungen wie bei der entsprechenden Reaktion von *N*-Methylanilin (**15**, Tabelle 36) gemacht werden. So gelang eine hoch regioselektive Umsetzung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) hin ausschließlich zum linearen Produkt **208b**-**Ts** sowohl in der Gegenwart eines 1:1-Gemisches bestehend aus 2,6-Bis(phenylamino)pyridin (**122**) und

$Ti(NMe_2)_4$ als auch in der Gegenwart eines 2:1-Gemisches, wobei Letzteres auch noch katalytisch aktiver war (Tabelle 44, Einträge 3 und 4). Im Kontrast zu der Umsetzung des sekundären, *N*-arylierten Amins (Tabelle 36, Einträge 5 und 6) wurde dieselbe hoch regioselektive Reaktion in Gegenwart des 2,6-Bis(arylamino)pyridins **126** beobachtet, wenn auch bei etwas verminderten Ausbeuten (Tabelle 44, Einträge 5 und 6). Als geringfügig weniger selektiv dafür aber fast gleichbleibend reaktiv erwiesen sich die unsymmetrisch substituierten Ligandenvorstufen **131** und **133** (Tabelle 44, Einträge 7 und 8 sowie 11 und 12), wiederum eine Beobachtung, die mit den mit *N*-Methylanilin gewonnen Ergebnissen einhergeht (s. Tabelle 36, Einträge 7 und 8 sowie 11 und 12). Eine hohe Regioselektivität konnte dann wiederum mit Hilfe von 1:1- bzw. 1:2-Katalysatorsystemen bestehend aus $Ti(NMe_2)_4$ und der Mesitylrest-tragenden Ligandenvorstufe **132** erreicht werden, wobei in diesen Fällen, verglichen mit der entsprechenden Umsetzung mit *N*-Methylanilin (**15**), die Ausbeuten wesentlich geringer waren (Tabelle 44, Einträge 9 und 10). Einzig die Ligandenvorstufe **125** führte in dieser Reaktion zu schlechten Ausbeuten, während die Regioselektivität weiterhin auf einem sehr hohen Niveau blieb (Tabelle 44, Einträge 13 und 14). Folglich stellte insbesondere das 1:2-Gemisch aus $Ti(NMe_2)_4$ und 2,6-Bis(phenylamino)pyridin (**122**) ein nicht nur recht effektives, sondern auch hoch regioselektives Katalysatorsystem für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) dar.

**Tabelle 45**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) in Gegenwart Aminopyridinato-ähnlicher Ligandenvorstufen.



| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **53** | 10 | 69 | 7:93 |
| 2 | | 20 | 40 | 35:65 |
| 3 |  **114-P** | 10 | 17[c] | 1:99 |
| 4 | | 20 | 11[c] | 1:99 |
| 5 |  **114-Hal** | 10 | - | - |
| 6 | | 20 | - | - |
| 7 |  **118** | 10 | - | - |
| 8 | | 20 | - | - |
| 9 |  **135-Li** | 10 | - | - |
| 10 | | 20 | - | - |

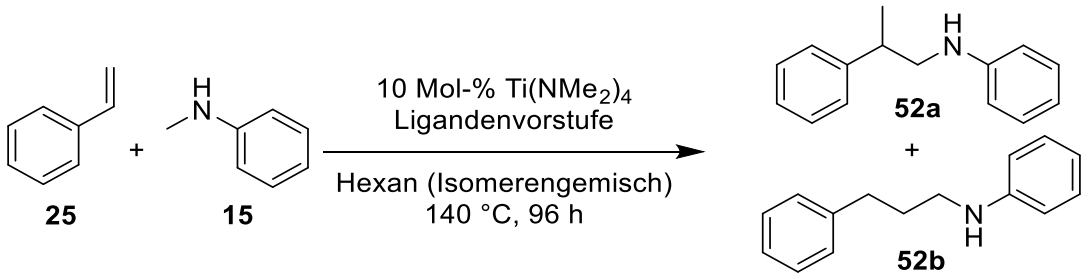
[a] Reaktionsbedingungen: 1) *N*-Benzylmethylamin (**60**, 2.0 mmol, 242 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Die Produkte wurden als Tosylamide isoliert. Ausbeute an isolierten, tosylierten Produkten **208a**-**Ts** + **208b**-**Ts**. [b] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie. [c] Ausbeute an isoliertem, tosyliertem Produkt **208b**-**Ts**.

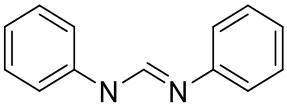
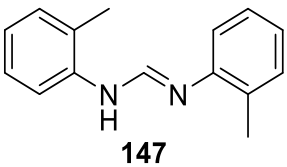
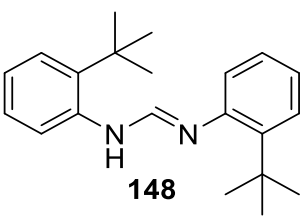
Der Vollständigkeit halber wurden dann noch die Aminopyridinato-ähnlichen Ligandenvorstufen auch in dieser Reaktion getestet (Tabelle 45). Wie auch schon im Fall der versuchten Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**, Tabelle 37), zeigte sich einzig die Phosphanverbindung **114**-**P** als etwaige Ligandenvorstufe für diese Umsetzung: So wurde sowohl in Gegenwart der 1:1- als auch der 1:2-Mischung von **114**-**P** ausschließlich das Hydroaminoalkylierungsprodukt **208b**-**Ts** in schlechten Ausbeuten gebildet (Tabelle 45, Einträge 3 und 4). Weder die bromierte Phosphanverbindung **114**-**Hal**, das Quadratsäureamid **118** noch das Salz **135**-**Li** führten zu einer Umsetzung von **60** mit **25**.

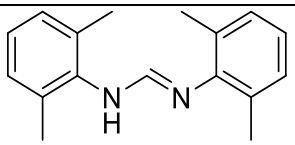
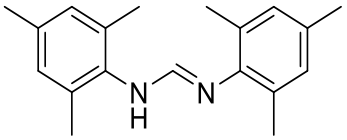
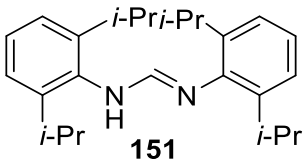
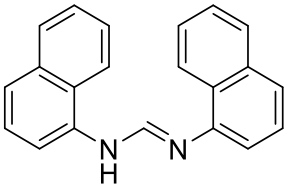
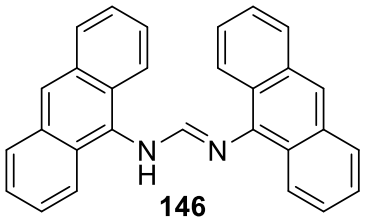
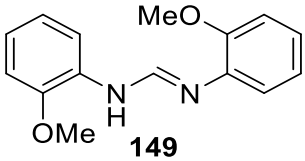
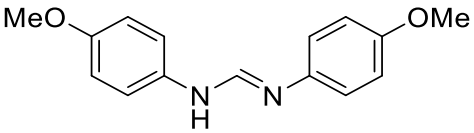
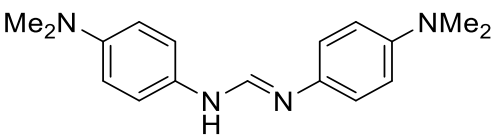
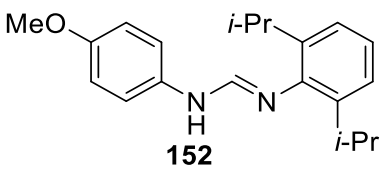
### 5.1.3 Formamidin-Ligandenvorstufen in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol mit *N*-Methylanilin bzw. *N*-Benzylmethylamin

Da die in Kapitel 4.1.2 synthetisierten Formamidine bislang noch nicht als mögliche Ligandenvorstufen für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von endständigen Alkenen mit sekundären Aminen getestet worden waren, wurden diese nun in Hydroaminoalkylierungen von Styrol (**25**) mit zunächst *N*-Methylanilin (**15**, Tabelle 46) und dann mit *N*-Benzylmethylamin (**60**, Tabelle 47) unter den in Kapitel 5.1.1 und 5.1.2 beschriebenen Bedingungen eingesetzt.

**Tabelle 46**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart unterschiedlich substituierter Formamidine.




| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **144** | 10 | 21 | 42:58 |
| 2 | | 20 | 5 | 44:56 |
| 3 |  **147** | 10 | 59 | 57:43 |
| 4 | | 20 | 41 | 58:42 |
| 5 |  **148** | 10 | 73 | 63:37 |
| 6 | | 20 | 66 | 64:36 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 7 |  **209** | 10[c] | 98 | 64:36 |
| 8 | | 20[c] | 95 | 60:40 |
| 9 |  **150** | 10 | 98 | 60:40 |
| 10 | | 20 | 97 | 66:34 |
| 11 |  **151** | 10 | 97 | 70:30 |
| 12 | | 20 | 97 | 72:28 |
| 13 |  **145** | 10 | 90 | 60:40 |
| 14 | | 20 | - | - |
| 15 |  **146** | 10 | 81 | 58:42 |
| 16 | | 20 | 5 | 56:44 |
| 17 |  **149** | 10 | 29 | 53:47 |
| 18 | | 20 | - | - |
| 19 |  **210** | 10[c] | 66 | 49:51 |
| 20 | | 20[c] | 63 | 44:56 |
| 21 |  **211** | 10[c] | 61 | 47:53 |
| 22 | | 20[c] | 15 | 43:57 |
| 23 |  **152** | 10[d] | 95 | 56:44 |
| 24 | | 20[d] | 57 | 56:44 |

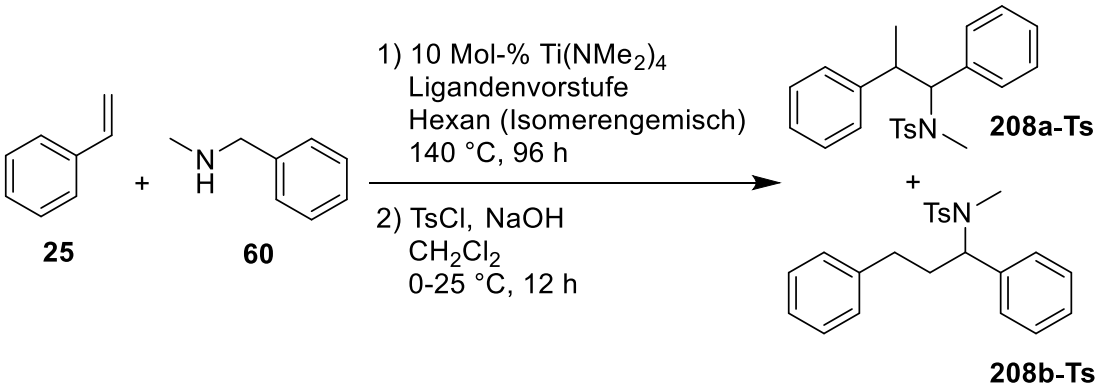
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Synthetisiert im Integrierten Synthesepraktikum 2013/2014 von Anton Gauß und Besnik Bytyqi. [d] **152** eingesetzt als Isomerengemisch.

Bei den Ergebnissen in Tabelle 46 fällt zunächst einmal auf, dass voluminösere Substituenten in *ortho*-Position am aromatischen System eine deutliche Umsatzsteigerung zur Folge haben (Tabelle 46, Einträge 1-12). Während ein einfaches aromatisches System, wie in Formamidin **144** (Tabelle 46, Einträge 1 und 2) die Reaktion als Ligandenvorstufe nur mit einer Ausbeute von 21 % (1:1-Verhältnis Ti zu Ligand) bzw. 5 % (1:2-Verhältnis Ti zu Ligand) unterstützte, konnte durch Implementation einer Methyl-Gruppe in *ortho*-Stellung die Ausbeute bereits in einen moderaten Bereich von 59 % bzw. 41 % an **52a** und **52b** gesteigert werden (Tabelle 46, Einträge 3 und 4). Interessanterweise veränderte sich die Regioselektivität ebenfalls. In Gegenwart von **144** als Ligandenvorstufe wurde vermehrt **52b** als Produkt gewonnen, in Gegenwart von **147** jedoch bildete sich **52a** im Überschuss. Das *tert*-butylsubstituierte Formamidin **148** lieferte die Hydroaminoalkylierungsprodukte mit einer guten Ausbeute unter Bevorzugung der Bildung des verzweigten Isomers (Tabelle 46, Einträge 5 und 6). Sehr gute Ausbeuten mit quantitativem Umsatz an *N*-Methylanilin (**15**) wurden mit 1:1- und auch 1:2-Katalysatorsystemen erreicht, die eine zweifache *ortho*-Substitution (Tabelle 46, Einträge 7 und 8 sowie 11 und 12) oder sogar noch eine zusätzlich *para*-Substitution (Tabelle 46, Einträge 9 und 10) am Formamidin aufwiesen. Darüber hinaus ließ sich ein deutlicher Einfluss auf die Selektivität erkennen, denn die Substitution durch die Isopropyl-Gruppe in **151** favorisierte am deutlichsten die Bildung des Isomers **52a** im Vergleich zu allen getesteten Formamidinen als Ligandenvorstufen (7:3). Auch Naphthalin- sowie Anthracen-tragende Formamidine **145** und **146** wurden als Ligandenvorstufen in dieser Reaktion toleriert, obgleich die Ausbeute an Hydroaminoalkylierungsprodukten niedriger ausfiel (Tabelle 46, Einträge 13-16). Bei **145** war es dann auch nur möglich mit dem 1:1-Gemisch eine entsprechende Umsetzung zu verwirklichen (Tabelle 46, Eintrag 13), das 1:2-Katalysatorsystem zeigte hingegen keinerlei Reaktivität (Tabelle 46, Eintrag 14). Dies steht deutlich im Kontrast zu dem weitaus, vom räumlichen

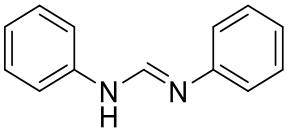
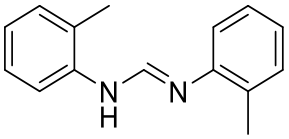
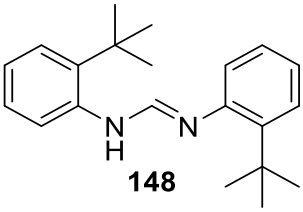
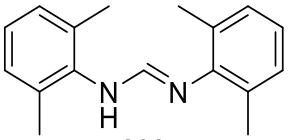
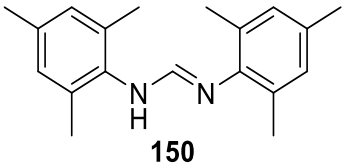
Ausmaß her gesehenen größeren Anthracen-Liganden **146**, der auch in einem 1:2-System noch eine gewisse, wenn auch geringe Aktivität aufwies (Tabelle 46, Eintrag 16). Bezüglich der Regioselektivität ist anzumerken, dass diese unter Verwendung von **145** und **146** geringer ausfiel als in Gegenwart der zwei- bis dreifach substituierten Formamidine. Die Einführung eines Elektronendonators in *ortho*-Position am aromatischen System des Formamidins **149** hingegen schien das Katalysatorsytem aus $Ti(NMe_2)_4$ und **149** für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) zu deaktivieren, denn **52a** und **52b** konnten nur noch in Gegenwart eines 1:1-Gemisches mit einer Ausbeute von 29 % isoliert werden (Tabelle 46, Einträge 17 und 18). Auch die Selektivität ging stark auf ein nahezu 1:1-Verhältnis von **52a** zu **52b** zurück. Dies steht im Einklang mit den in Gegenwart der substituierten Aminopyridinato-Liganden gemachten Beobachtungen. Eine *para*-Substitution elektronenschiebender Gruppen, wie in Formamidin **210** und **211** gegeben (Tabelle 46, Einträge 19-22), wurde weitaus besser toleriert. Während in Gegenwart sowohl des 1:1- als auch des 1:2-Gemisches des *para*-Methoxy-Formamidins **210** gute Ausbeuten von **52a** und **52b** mit einer Selektivität von 1:1 für beide Isomere erreicht werden konnte, zeigte sich das 1:2-Gemisch des *para*-dimethylaminsubstituierten Formamidins **211** als weniger reaktiv, wobei auch in diesem Fall das Isomerenverhältnis bei nahezu 1:1 blieb. Der als Isomerengemisch (s. Kapitel 4.1.2) eingesetzte, unsymmetrisch substituierte Formamidin-Ligand **152** wiederum lieferte als 1:1-Gemisch mit $Ti(NMe_2)_4$ die Produkte **52a** und **52b** mit einer sehr guten Ausbeute, als 1:2-Gemisch hingegen **52a** und **52b** mit einer guten Ausbeute (Tabelle 46, Einträge 23 und 24). Allerdings war auch in diesem Fall keinerlei Präferenz zur Bildung eines Regioisomers erkennbar. Somit lässt sich festhalten, dass insbesondere die am aromatischen System zwei- bis dreifach substituierten Formamidine wirkungsvolle und reaktive Ligandenvorstufen für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) darstellen, jedoch keinerlei stärke Bevorzugung eines Isomers unterstützen.

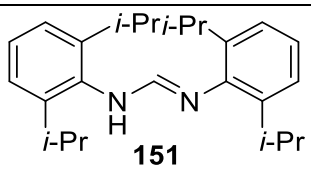
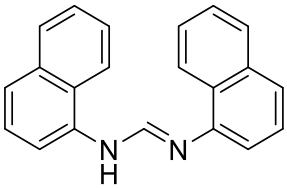
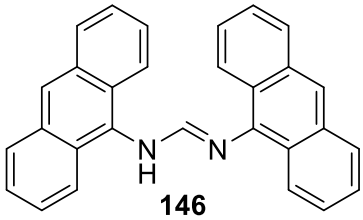
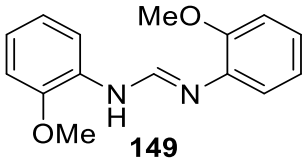
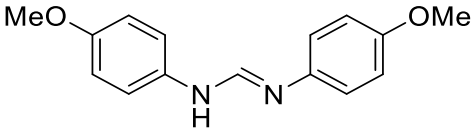
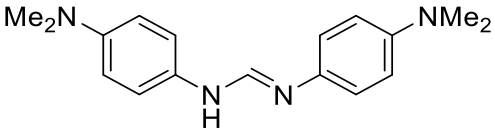
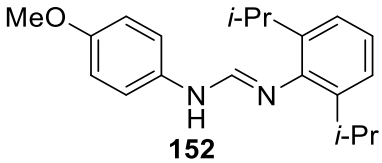
Im Anschluss wurde dann noch der Einfluss dieser Klasse an Ligandenvorstufen auf die entsprechende Hydroaminoalkylierung mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) näher betrachtet (Tabelle 47).

**Tabelle 47**: Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) in Gegenwart unterschiedlich substituierter Formamidine.




**25** + **60**

| Nr. | Ligandenvorstufe | Mol-% | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **144** | 10 | 29[e] | 1:99 |
| 2 | | 20 | 51[e] | 1:99 |
| 3 |  **147** | 10 | 96[e] | 8:92 |
| 4 | | 20 | 53[e] | 7:93 |
| 5 |  **148** | 10 | 96 | 13:87 |
| 6 | | 20 | 71 | 11:89 |
| 7 |  **209** | 10[c] | 95 | 17:83 |
| 8 | | 20[c] | 94 | 16:84 |
| 9 |  **150** | 10 | 98 | 18:82 |
| 10 | | 20 | 95 | 13:87 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 11 |  **151** | 10 | 91 | 16:84 |
| 12 | | 20 | 92 | 17:83 |
| 13 |  **145** | 10 | 94[e] | 7:93 |
| 14 | | 20 | - | - |
| 15 |  **146** | 10 | 95[e] | 8:92 |
| 16 | | 20 | - | - |
| 17 |  **149** | 10 | - | - |
| 18 | | 20 | - | - |
| 19 |  **210** | 10[c] | 53[e] | 1:99 |
| 20 | | 20[c] | - | - |
| 21 |  **211** | 10[c] | 34[e] | 1:99 |
| 22 | | 20[c] | 38[e] | 1:99 |
| 23 |  **152** | 10[d] | 91[e] | 7:93 |
| 24 | | 20[d] | 19 | 13:87 |

[a] Reaktionsbedingungen: 1) *N*-Benzylmethylamin (**60**, 2.0 mmol, 242 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe (0.2 mmol, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Die Produkte wurden als Tosylamide isoliert. Ausbeute an isolierten, tosylierten Produkten **208a**-**Ts** + **208b**-**Ts**. [b] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie. [c] Synthetisiert im Integrierten Synthesepraktikum 2013/2014 von Anton Gauß und Besnik Bytyqi. [d] **152** eingesetzt als Isomerengemisch. [e] Ausbeute an isoliertem, tosyliertem Produkt **208b**-**Ts**.

Eine ähnliche Kohärenz zwischen Substitutionsmuster am aromatischen System des Formamidins und Reaktivität des jeweiligen Katalysatorsystems wie bei der Reaktion von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) ließ sich auch bei den hier durchgeführten Reaktionen feststellen: So führte das 1:1- und das 1:2-Gemisch von $Ti(NMe_2)_4$ und **144** zu moderaten bis guten Ausbeuten an **208b**-**Ts** (**208a**-**Ts** konnte nur in der GC-Analyse beobachtet werden, Tabelle 47, Einträge 1 und 2), während die einfache *ortho*-Substitution durch eine Methylgruppe in **147** die Ausbeute auf 96 % erhöhte, wobei die Selektivität leicht auf 8:92 zu Gunsten des linearen Produktes abfiel (Tabelle 47, Eintrag 3). Ähnlich wie bei **147** (Tabelle 47, Eintrag 4) erwies sich auch das 1:2-Gemisch des *tert*-butylsubstituierten Formamidin **148** als weniger reaktiv als das 1:1-Gemisch (71 % Ausbeute im Vergleich zu 96 %). Darüber hinaus verringerte sich die Selektivität weiter von 8:92 auf 13:87 zu Gunsten des linearen Produktes **208b**-**Ts**. Wie auch schon im Fall der Umsetzungen mit *N*-Methylanilin (**15**) beobachtet, erhöhte sich die Aktivität sowohl der 1:1- als auch der 1:2-Gemische an $Ti(NMe_2)_4$ und Formamidin-Ligandenvorstufe drastisch, wenn eine zweifache *ortho*-Substitution oder sogar noch eine zusätzliche *para*-Substitution am aromatischen System vorlag (91-98 % Ausbeute an **208a**-**Ts** und **208b**-**Ts**, Tabelle 47, Einträge 7-12). Allerdings hatte diese gesteigerte Reaktivität einen gewissen Verlust an Selektivität gegenüber des linearen Produktes **208b**-**Ts** zur Folge (13:87 bis 18:82). Als 1:1-Mischungen wurden das Naphthalinformamidin **145** und das Anthracenformamidin **146** als Ligandenvorstufe in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) mit sehr guten Ausbeuten an **208b**-**Ts** und relativ hoher Regioselektivität toleriert (Tabelle 47, Einträge 13 und 15). Die entsprechenden 1:2-Gemische führten hingegen zu keinerlei Umsatz (Tabelle 47, Einträge 14 und 16). Die Einführung eines stärkeren elektronenschiebenden Substituenten in Form einer Methoxy-Gruppe (Tabelle 47, Einträge 17-20) wirkte sich in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) wesentlich drastischer aus, als in der entsprechenden Reaktion mit *N*-Methylanilin (**15**). Lediglich das 1:1-Gemisch aus $Ti(NMe_2)_4$ und Formamidin **210** führte zur Bildung des Hydroaminoalkylierungsproduktes **208b**-**Ts** mit einer moderaten Ausbeute. Der noch stärkere Elektronendonor „$-NMe_2$“ in

*para*-Position am Formamidin **211** führte schließlich zu noch weiter gesunkenen Ausbeuten an **208b**-**Ts** (1:1-Gemisch: 34 %, 1:2-Gemisch: 38 %, Tabelle 47, Einträge 21 und 22) und erst die unsymmetrisch substituierte Ligandenvorstufe **152** bewirkte dann wieder als Teil eines 1:1-Katalysatorsystems eine hervorragende Ausbeute von 91 % an **208b**-**Ts**, wobei das 1:2-Gemisch wiederum nur eine schlechte Ausbeute von 19 % lieferte. Im letzten Fall sank zudem die Selektivität auf 13:87 zu Gunsten von **208b**-**Ts**. Alles in allem stellen die di- bzw. trialkylsubstituierten aromatischen Formamidine hoch reaktive, wenngleich auch wiederum weniger selektive Ligandenvorstufen für diese intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) dar.

## 5.2 Synthese der Titan-Komplexe

### 5.2.1 2-(Methylamino)pyridin als Ligandenvorstufe

Wie in Kapitel „3. Vorversuche“ beschrieben, wurde bei Zugabe der klaren, farblosen, 2-MeAP-H (**53**) enthaltenen Lösung zu einer gelben, $Ti(NMe_2)_4$ enthaltenen, toluolischen Lösung ein deutlicher Farbwechsel hin zu einer tiefroten Mischung beobachtet und dies unabhängig von der Stöchiometrie der eingesetzten Edukte. Um eine Aussage über die in situ generierten Katalysatorsysteme auch im Hinblick auf weitere Untersuchungen bzgl. des Einsatzes in der Hydroaminoalkylierung machen zu können, wurden zunächst $^1H$ NMR-Studien durchgeführt. Hierzu wurde, um im Falle einer weiteren näheren Untersuchung der Reaktionslösungen Aussagen treffen zu können, zunächst ein Gemisch aus Hexan (Isomerengemisch), $C_6D_6$ sowie Ferrocen in der Glove-Box gemischt und anschließend vermessen (Abb. 15).

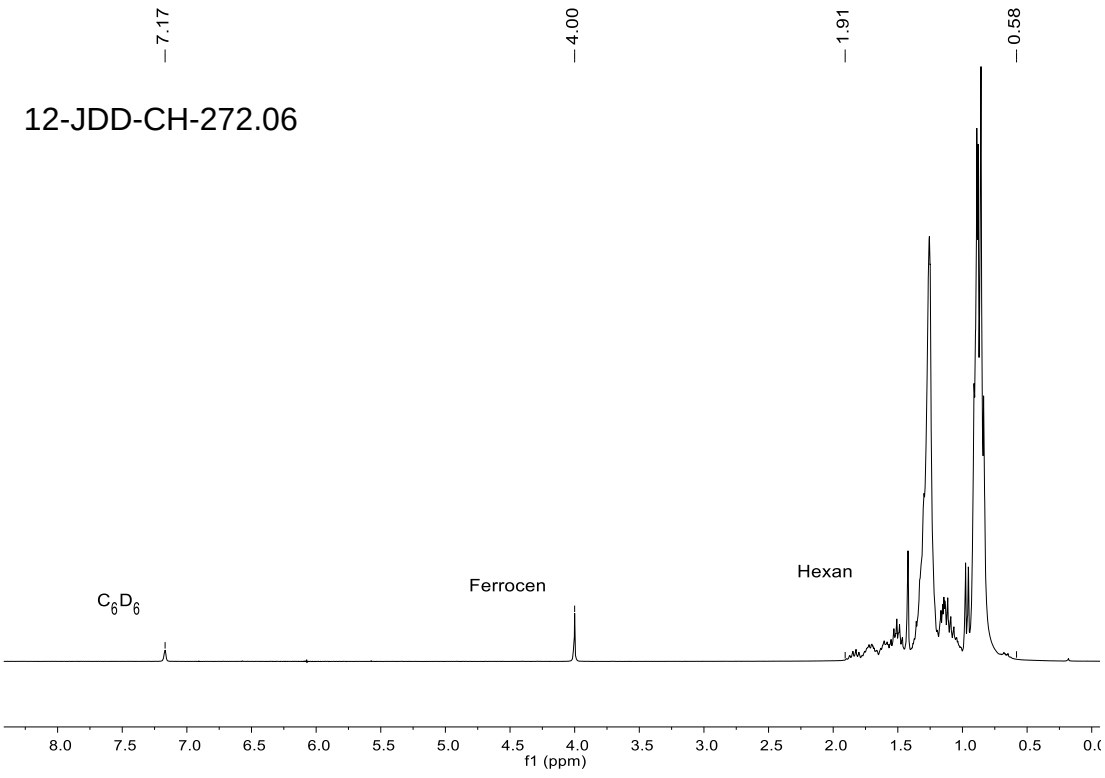



**Abb. 15**: $^1H$ NMR Spektrum der Stocklösung aus Hexan, $C_6D_6$ und Ferrocen (300 MHz, Ferrocen).

Es ist deutlich, neben den Signalen des Hexans als Isomerengemisch zwischen $\delta$ = 0.58 und 1.91 ppm, das Signal des deuterierten Lösungsmittels

Benzol-$d_6$ bei $\delta$ = 7.17 ppm zu erkennen. Das durch die Cp-Ringe des Ferrocens hervorgerufene Singulett wurde auf $\delta$ = 4.00 ppm festgesetzt, denn Ferrocen diente in den darauf folgenden Messungen als interner Standard, da in diesem ppm-Bereich nur wenige Signale zu erwarten waren und somit eine Vergleichbarkeit der Verschiebung der erhaltenen Signale erreicht werden konnte. Mit dieser Stocklösung wurde dann zunächst in einem gut verschlossenen Young NMR-Röhrchen der Präkatalysator $Ti(NMe_2)_4$ unter anaeroben Bedingungen vermischt und dann vermessen (Abb. 16).

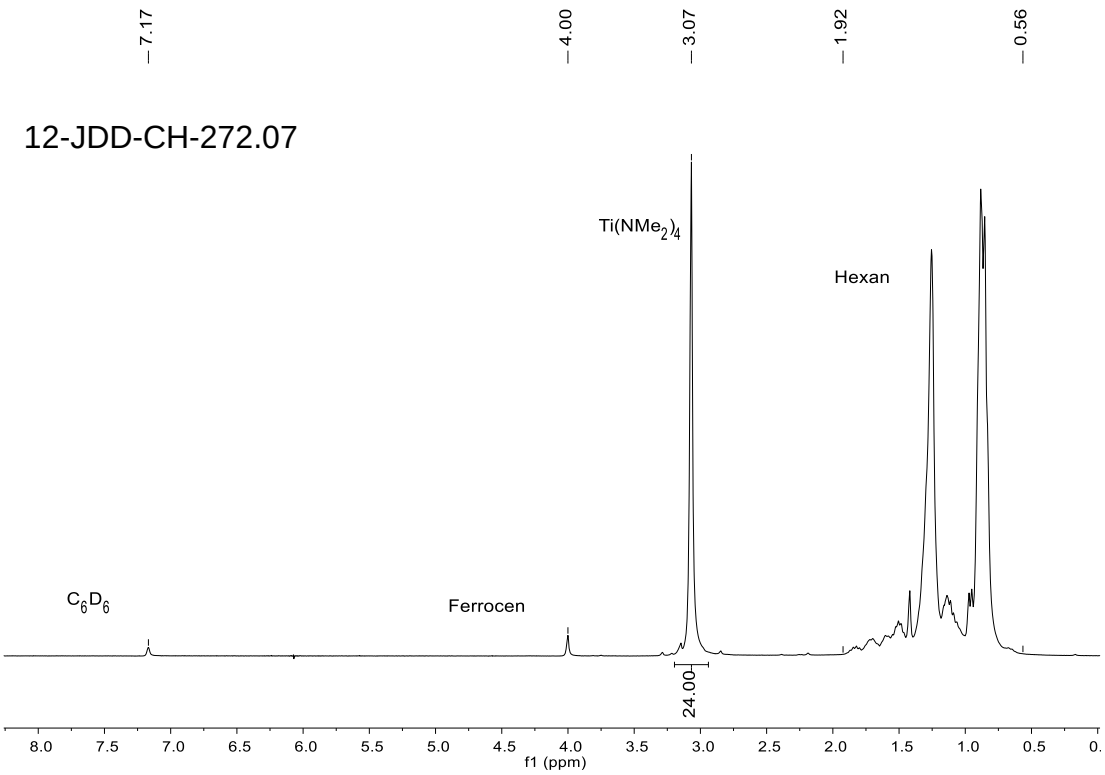



**Abb. 16**: $^1$H NMR Spektrum der Lösung aus Hexan, $C_6D_6$, Ferrocen und $Ti(NMe_2)_4$ (300 MHz, Ferrocen).

Neben den bereits beschriebenen Signalen ist nun noch eine weiteres Singulett bei $\delta$ = 3.07 ppm zu beobachten, das den Methylgruppen der vier Dimethylamido-Liganden der Ti-Verbindung entsprach.

Ebenso wurde dann im Anschluss die Ligandenvorstufe 2-MeAP-H (**53**) vermessen (Abb. 17).

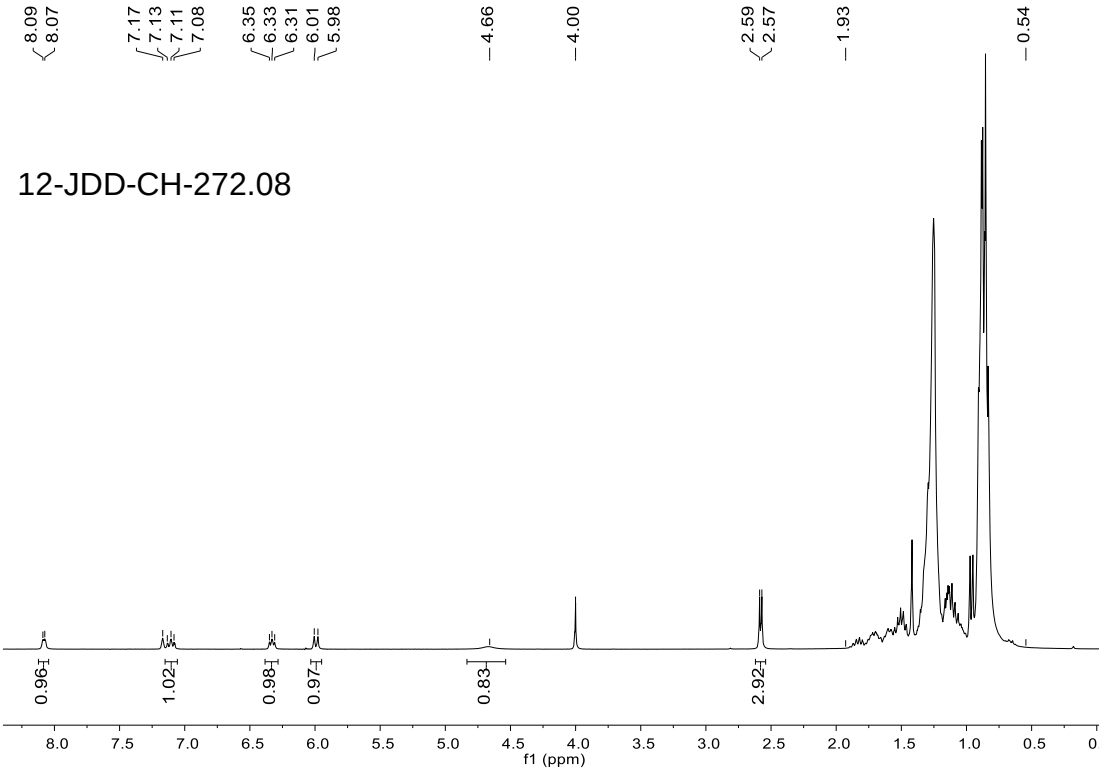



**Abb. 17**: $^{1}H$ NMR Spektrum der Lösung aus Hexan, $C_6D_6$, Ferrocen und 2-MeAP-H (**53**) (300 MHz, Ferrocen).

Da die Lösung sehr verdünnt war, soll im Folgenden der Ausschnitt zwischen $\delta$ = 2.00 ppm und $\delta$ = 9.00 ppm näher betrachtet werden um die Signale deutlicher zeigen zu können (Abb. 18).

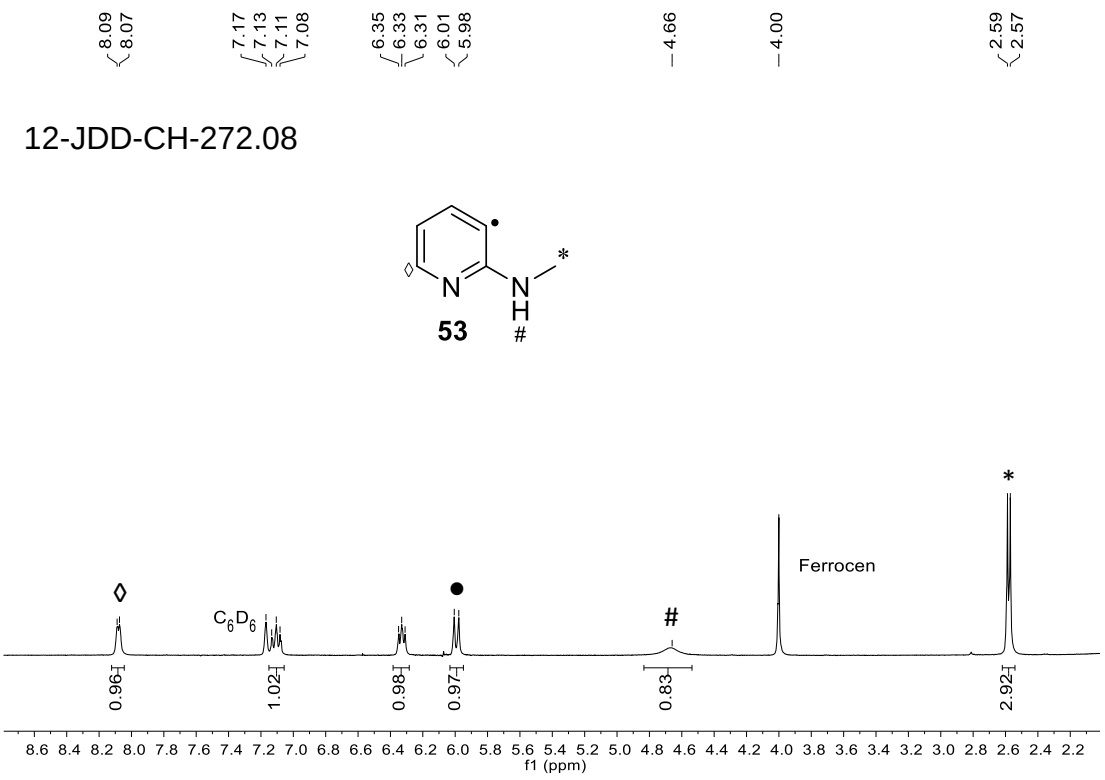



**Abb. 18**: Ausschnitt aus dem $^{1}$H NMR Spektrum der Lösung aus Hexan, $C_6D_6$, Ferrocen und 2-MeAP-H (**53**) (300 MHz, Ferrocen).

Es sind deutlich die beiden Dubletts der beiden aromatischen Protonen, gekennzeichnet mit „◊“ und „●“, zu erkennen, wobei das direkt neben dem Pyridin-N gebundene Proton „◊“ die charakteristische Tieffeldverschiebung hin zu $\delta$ = 8.08 ppm erfährt. Des Weiteren sind zwei weitere, hochfeldverschobene Signale erkennbar. Bei $\delta$ = 4.66 pm ist ein breites Singulett zu erkennen, das sich der NH-Gruppe zuordnen lässt, während bei $\delta$ = 2.58 ppm ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $^{3}J_{H,H}$ = 5.2 Hz sichtbar wird, das durch die Protonen an der mit „*“ gekennzeichneten Methylgruppe hervorgerufen wurde. Das Aufspaltungsmuster entspricht der Kopplung mit dem Proton „**#**“ der Aminogruppe. Bei einer Bindung des 2-MeAP-H (**53**) an ein Metallzentrum konnte nun erwartet werden, dass zum einen das Signal des NH-Protons gänzlich verschwindet und zum anderen sich das Signal der Methylgruppe im $^{1}$H NMR Spektrum entsprechend verschiebt.

So wurde zunächst in der Glove-Box eine 1:2-Mischung aus $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**) in der Stocklösung über Nacht vorgerührt und dann ein

entsprechendes $^1$H NMR Spektrum in einem Young NMR-Röhrchen aufgenommen (Abb. 19).

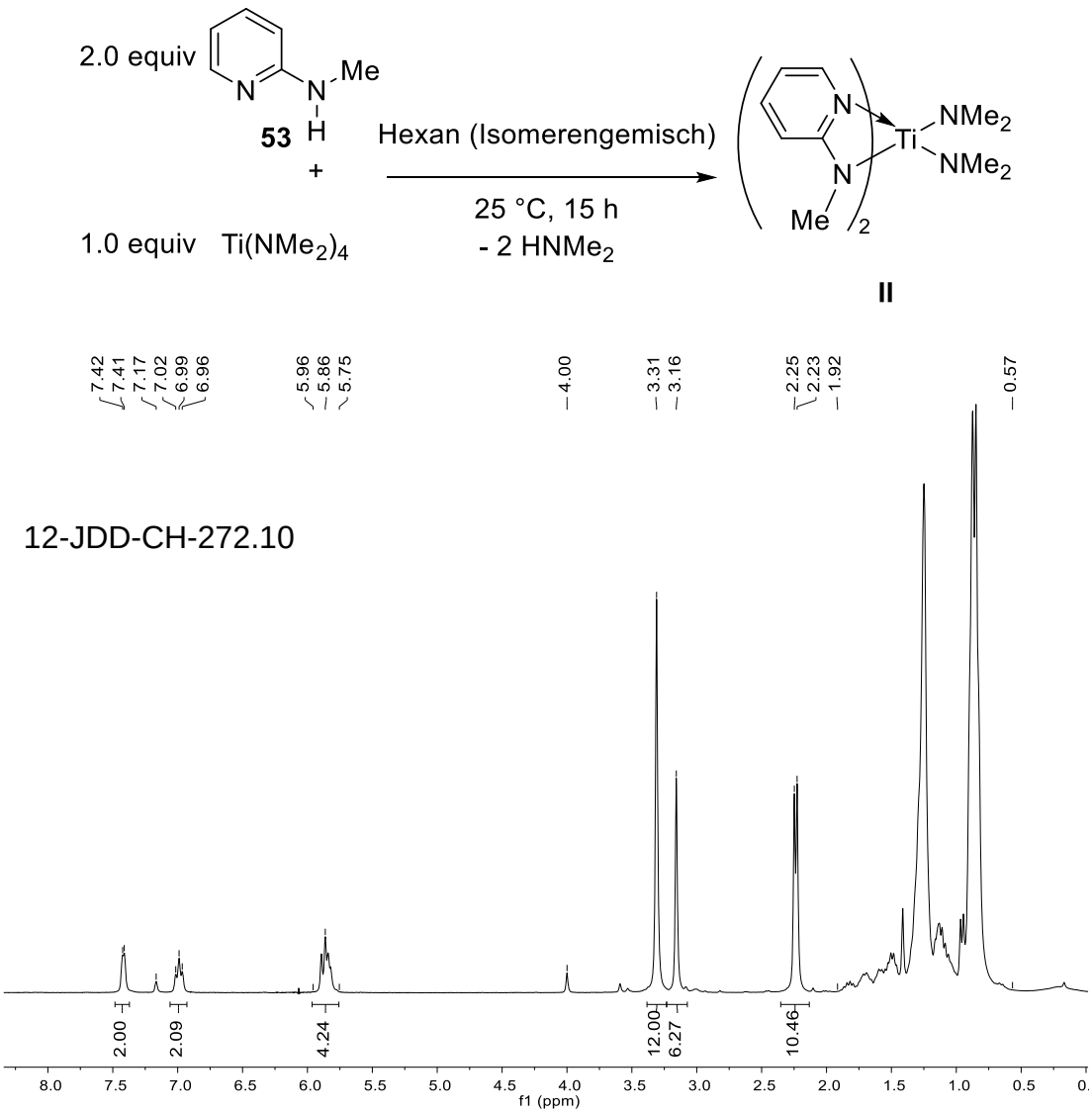



**Abb. 19**: $^1$H NMR Spektrum der Lösung aus Hexan, $C_6D_6$, Ferrocen, $Ti(NMe_2)_4$ (1 Äquivalent) und 2-MeAP-H (**53**, 2 Äquivalente) nach Rühren über Nacht (300 MHz, Ferrocen).

Auch hier soll der besseren Übersichtlichkeit wegen ein Ausschnitt zwischen $\delta$ = 2.00 ppm und $\delta$ = 8.00 ppm aus diesem NMR näher diskutiert werden (Abb. 20).

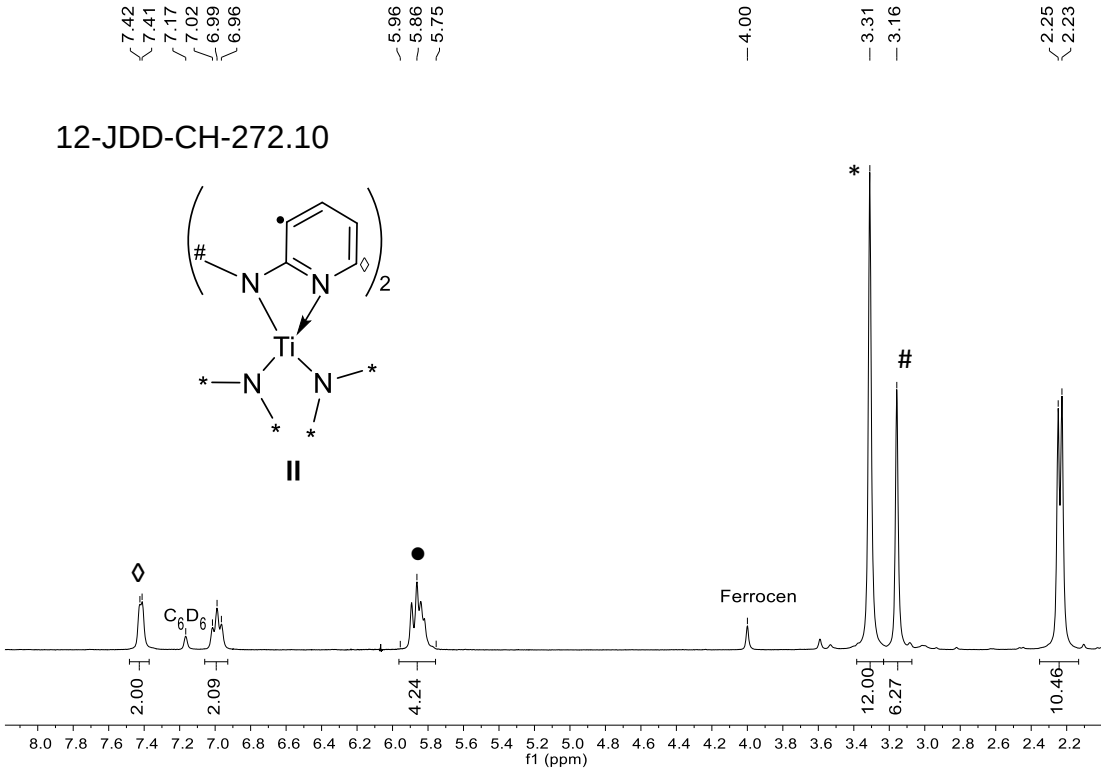



**Abb. 20**: Ausschnitt aus dem $^{1}$H NMR Spektrum der Lösung aus Hexan, $C_6D_6$, Ferrocen, $Ti(NMe_2)_4$ (1 Äquivalent) und 2-MeAP-H (**53**, 2 Äquivalente) nach Rühren über Nacht (300 MHz, Ferrocen).

Auffällig in Abbildung 20 ist zunächst einmal das Fehlen des Signals für das an die Aminogruppe gebundene Proton, das zwischen $\delta$ = 4.00 ppm und $\delta$ = 5.00 ppm zu erwarten gewesen wäre. Im Gegenzug hierzu lässt sich im Hochfeld bei $\delta$ = 2.24 ppm ein deutliches Dublett erkennen, dies entspricht dem freigewordenen Dimethylamin, das nicht entweichen konnte. Die beiden charakteristischen Dubletts der Protonen „◊“ und „●“ sind im Vergleich zum ungebundenen Pyridin **53** (s. Abb. 18) weiter ins Hochfeld verschoben, für „H-◊“ von ehemals $\delta$ = 8.08 ppm auf $\delta$ = 7.42 und für „H-●“ fällt das Dublett mit dem Triplett in einem Multiplett bei $\delta$ = 5.75-5.96 ppm (ehemals $\delta$ = 6.00 ppm) zusammen. Außerdem sind deutlich zwei Singulettsignale bei $\delta$ = 3.16 ppm (6 H) sowie bei $\delta$ = 3.31 ppm (12 H) ersichtlich. Dies spricht für die in situ Bildung des Komplexes **II**, denn zum einen ist das Signal der Methylgruppe des 2-MeAP-H (**53**) weiter ins Tieffeld zu $\delta$ = 3.16 ppm verschoben und zum anderen kann keine Aufspaltung dieses Signals mehr festgestellt werden, da das NH-Proton nicht mehr vorhanden ist. Auch das Signal der labilen

Dimethylamido-Liganden am Ti-Zentrum ist von $\delta$ = 3.07 ppm zu $\delta$ = 3.31 ppm verschoben.

Bei der $^1$H NMR Analyse des entsprechenden 1:1-Gemisches aus $Ti(NMe_2)_4$ und Ligandenvorstufe **53** ergab sich folgendes $^1$H NMR Spektrum (Abbildung 21).

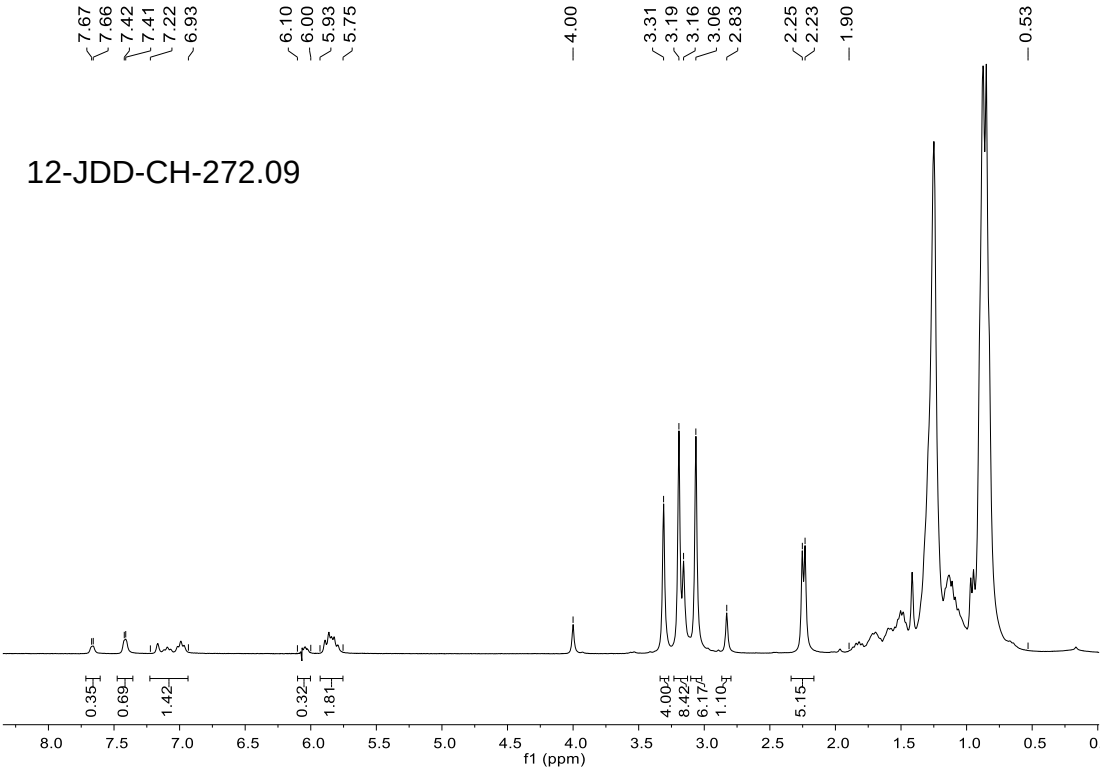



**Abb. 21**: $^1$H NMR Spektrum der Lösung aus Hexan, $C_6D_6$, Ferrocen, $Ti(NMe_2)_4$ (1 Äquivalent) und 2-MeAP-H (**53**, 1 Äquivalent) nach Rühren über Nacht (300 MHz, Ferrocen).

Wie aus Abbildung 21 bereits ersichtlich wird, ist dieses $^1$H NMR Spektrum wesentlich unübersichtlicher, so dass zunächst wieder ein Ausschnitt zwischen $\delta$ = 2.00 ppm und $\delta$ = 8.00 ppm näher betrachtet werden soll (Abb. 22).

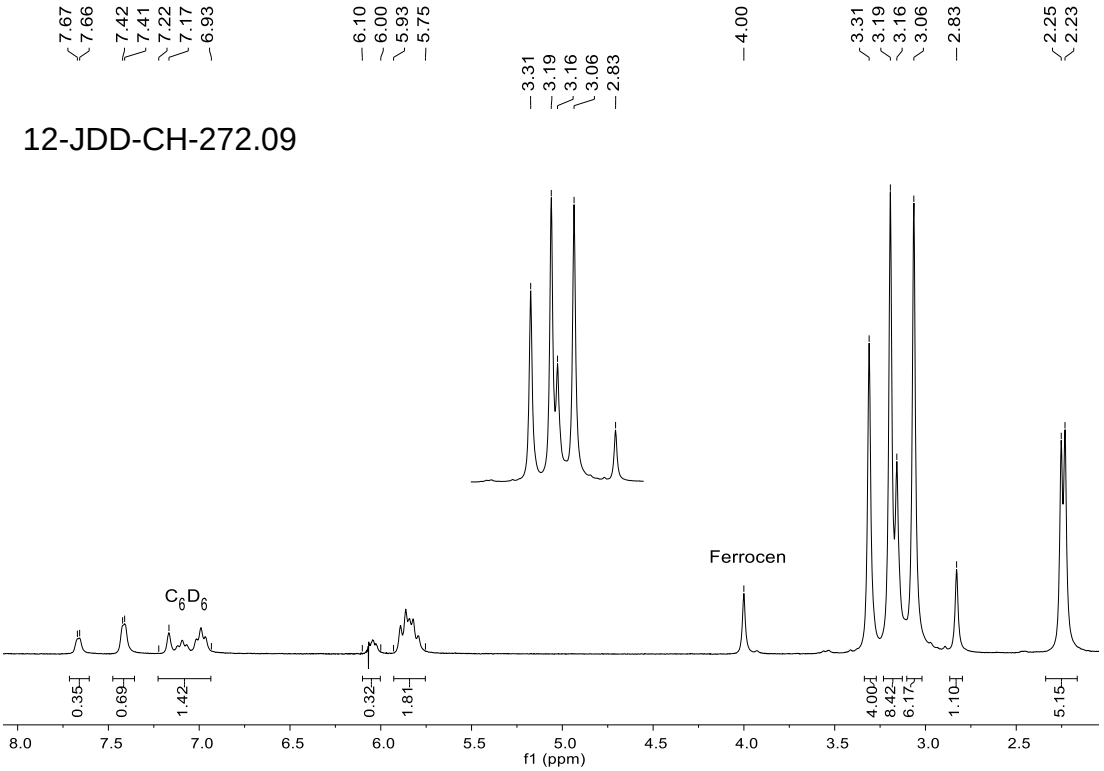
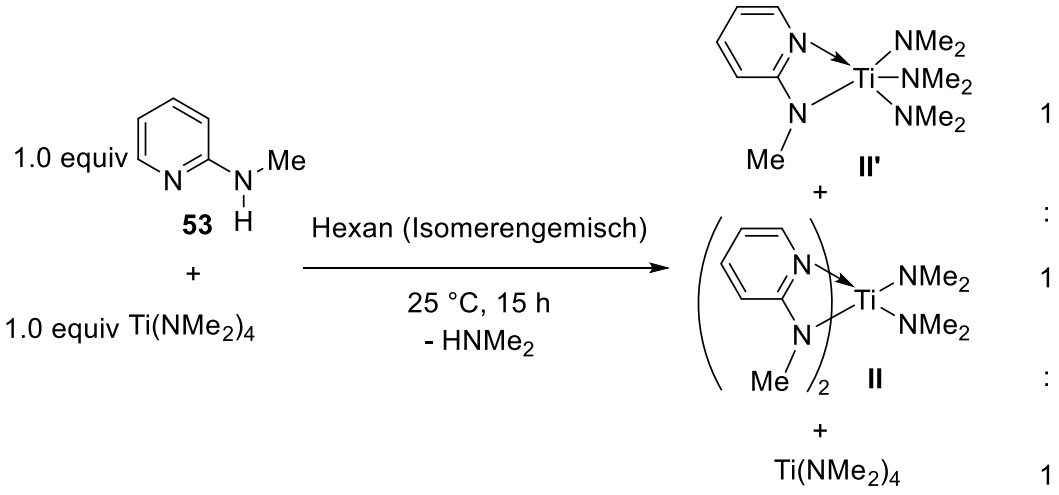


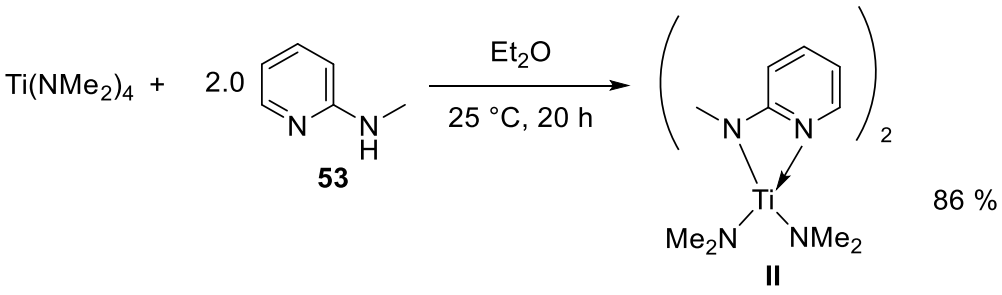

**Abb. 22**: Ausschnitt aus dem $^{1}$H NMR Spektrum der Lösung aus Hexan, $C_6D_6$, Ferrocen, $Ti(NMe_2)_4$ (1 Äquivalent) und 2-MeAP-H (**53**, 1 Äquivalent) nach Rühren über Nacht (300 MHz, Ferrocen).

Neben dem charakteristischen Dublett des freigewordenen Dimethylamins bei $\delta$ = 2.24 ppm fallen zunächst die 5 Signale zwischen $\delta$ = 2.83 ppm und $\delta$ = 3.31 ppm auf, die eindeutig nicht einem 1:1-Komplex von $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**) entsprechen können. Auch im Bereich der aromatischen Signale sind für einen eindeutigen Komplex zu viele Signale erkennbar. Unter Berücksichtigung der Verschiebung der Singulettsignale und Vergleich dieser ließ sich folgende These aufstellen. Der Peak bei $\delta$ = 3.06 ppm ist eindeutig freiem $Ti(NMe_2)_4$ zuzuordnen (s. Abb. 16), während die Signale bei $\delta$ = 3.16 ppm und bei $\delta$ = 3.31 durch den Komplex **II** hervorgerufen wurden (s. Abb. 20). Folglich lassen sich die Signale bei $\delta$ = 2.83 ppm und $\delta$ = 3.19 ppm auf den entsprechenden 1:1-Komplex beziehen und damit ergab sich bei der in situ Generierung des vermeintlichen 1:1-Komplexes ein statistisches Gemisch aus $Ti(NMe_2)_4$, 1:1-Komplex **II'** und 1:2-Komplex **II** (Schema 96).




**Schema 96**: $^{1}$H NMR spektroskopisch beobachtete in situ Generierung eines Gemisches aus stöchiometrisch unterschiedlich zusammengesetzten Ti-Komplexen **II‘** und **II** sowie $Ti(NMe_2)_4$.

Um auch einen definierten Katalysator in der Hydroaminoalkylierung näher untersuchen zu können, wurde dann durch eine bei Raumtemperatur ablaufende Amin-Eliminierungsreaktion $Ti(NMe_2)_4$ direkt mit 2.0 Äquivalenten 2-(Methylamino)pyridin (**53**) zu Komplex **II** umgesetzt (Schema 97) Dies erfolgte analog zu den bereits von Kempe et al. vorgestellten Experimenten, bei verlängerter Reaktionszeit (s. Kapitel 3, Schema 24).[40]




**Schema 97**: Amin-Eliminierungsreaktion zur Darstellung des Komplexes **II**.

So konnte **II** direkt nach Kältedestillation ohne weitere Aufarbeitung als hellroter, luft- und feuchtigskeitssensitiver Feststoff erhalten werden. Im Anschluss wurde dann in einem Young NMR-Röhrchen ein entsprechendes $^{1}$H NMR Spektrum angefertigt (Abb. 23).

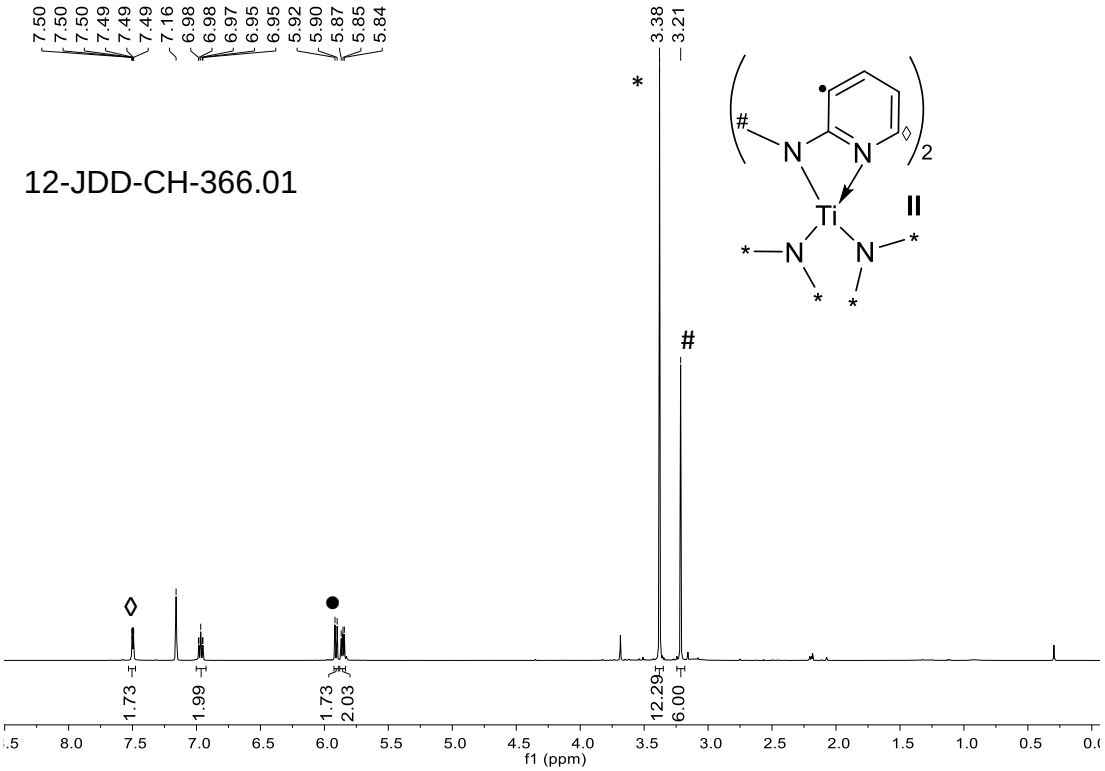
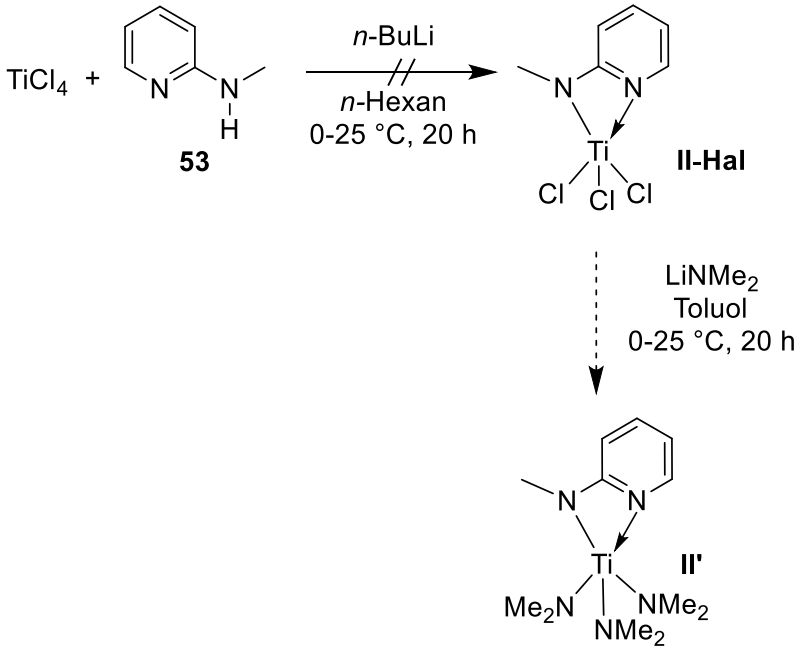



**Abb. 23**: $^{1}$H NMR Spektrum (500 MHz, $C_6D_6$) des Komplexes **II** nach Kältedestillation.

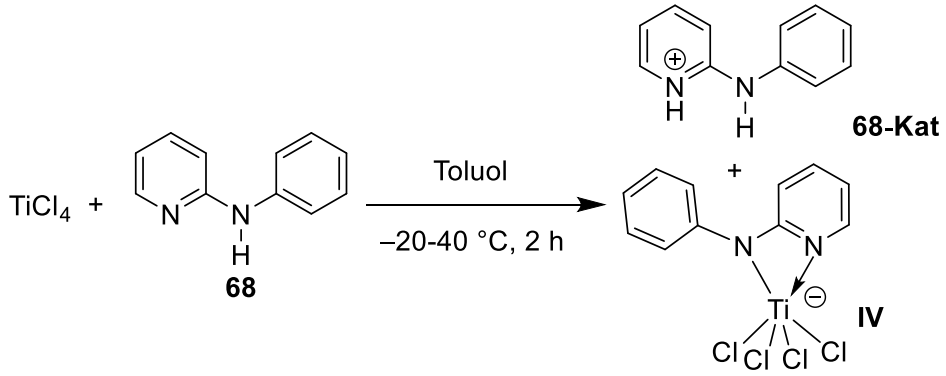
Die direkte Synthese lieferte demnach einen eindeutig definierten 1:2-Komplex **II**. Es sind im $^{1}$H NMR Spektrum die Methylsignale der Aminopyridinato-Liganden bei $\delta$ = 3.21 ppm (6 H) sowie die der Dimethylamido-Liganden bei $\delta$ = 3.38 ppm (12 H) zu erkennen. Auch die charakteristischen Dubletts der Protonen „●“ und „◊“ lassen sich bei dieser Messung bei höherer Feldstärke deutlich bei $\delta$ = 5.91 ppm und $\delta$ = 7.50 ppm identifizieren, beide auf Grund der Bindung von **53** an das Metallzentrum hochfeldverschoben.

Um bessere Aussagen über die katalytisch aktive Spezies des vermeintlichen 1:1-Gemisches treffen zu können wurde im Anschluss versucht, den entsprechenden 1:1- Komplex von $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**) darzustellen. Da die Dimethylamido-Gruppen sehr labile Liganden darstellen, sollte zunächst aus $TiCl_4$ und 2-MeAP-H (**53**) ein monosubstituierter Trichloro-Ti-Komplex generiert werden, um dann die entsprechenden Dimethylamido-Liganden einzuführen (s. Schema 98).



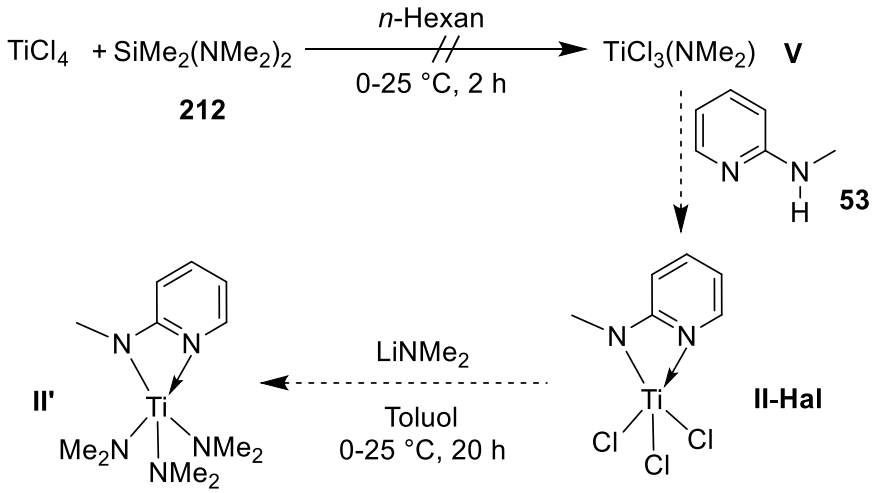

**Schema 98**: Versuch zur Darstellung des Monoaminopyridinato-Ti-Komplexes **II‘**.

Hierzu wurde die Ligandenvorstufe **53** in trockenem *n*-Hexan vorgelegt und zunächst mit *n*-BuLi deprotoniert, bevor die Zugabe von $TiCl_4$ erfolgte. Leider gelang es nicht, den Komplex **II**-**Hal** zu gewinnen, auch nicht unter Verwendung frisch destillierter Edukte $TiCl_4$ und **53**, so dass die weitere, in der Literatur beschriebene Umsetzung zum Dimethylamido-Liganden tragenden Komplex **II‘** nicht möglich war.[101] In der Literatur wurde zudem die Synthese eines sechsfach koordinierten Tetrachloro(2-Aminophenyl)pyridinato-titan(IV)anions (**IV**) durch einfache Reaktion der entsprechenden Ligandenvorstufe **68** und $TiCl_4$ beschrieben (Schema 99).[102] Da der Weg der direkten Synthese also nur zu einem koordinativ stark abgesättigten Ti-Anion **IV** mit einem freien Aminopyridin-Kation **68**-**Kat** führt, wurde von der Umsetzung von $TiCl_4$ mit 2-MeAP-H (**53**) abgesehen.




**Schema 99**: Bildung eines sechsfach koordinierten Monoaminopyridinato-Ti-Anions **IV**.[102]

Zum Schluss wurde noch versucht, die Labilität der Dimethylamido-Liganden auszunutzen und so wurde getestet, zunächst einmal (Dimethylamino)titantrichlorid (**V**) zu gewinnen, dieses dann in einer einfachen Amin-Eliminierungsreaktion mit 2-MeAP-H (**53**) umzusetzen und schließlich die Chloro-Liganden gegen Dimethylamido-Liganden auszutauschen (Schema 100).



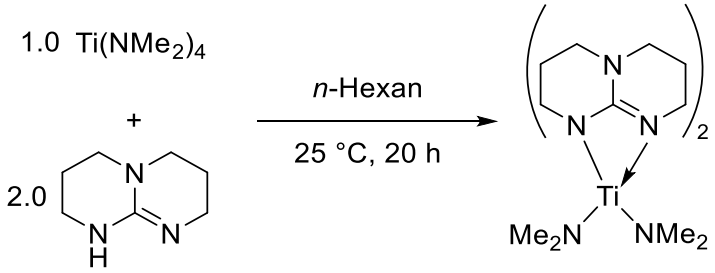

**Schema 100**: Versuch zur Darstellung des Monoaminopyridinato-Ti-Komplexes **II'**.

So sollte zunächst in einer Ligandenaustausch-Reaktion von $TiCl_4$ mit der Silicium-Verbindung **212** (Dimethylamino)titantrichlorid (**V**) über eine literaturbekannte Synthese gewonnen werden.[103] Zwar konnte kurzzeitig die Bildung einer dunkelgrünen Lösung beobachtet werden, jedoch war nach wenigen Sekunden bereits ein voluminöser Niederschlag zu beobachten, so dass von einer Hydrolyse der Verbindung **V** ausgegangen werden musste.

Allerdings war eine Eintopfsynthese von **II**-**Hal** bzw. **II‘** auch nicht von Erfolg gekrönt, so dass auf weitere Versuche verzichtet wurde.

### 5.2.2 Triazabicyclodecen als Ligandenvorstufe

Wie bereits in Kapitel 5.1.1 und 5.1.2 angeführt, erwies sich Triazabicyclodecen (**207**) in einer 2:1-Mischung mit dem Ti-Präkatalysator als hoch regioselektiver Katalysator für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol nicht nur mit *N*-Methylanilin (**15**, Tabelle 35, Eintrag 14), sondern auch mit *N*-Benzylmethylamin (**60**, Tabelle 43, Eintrag 14), wenn gleich auch die Aktivität recht gering war. So wurde dann versucht, den 1:2-Komplex **VI** selektiv darzustellen (Schema 101).




**207** **VI** 84 %

**Schema 101**: Darstellung des Komplexes **VI** über Amin-Eliminierung.

Hierzu wurde der $Ti(NMe_2)_4$ in *n*-Hexan unter Schutzgas vorgelegt und eine Lösung der Ligandenvorstufe **207** in *n*-Hexan über einen ebenfalls mit Schutzgas versehenen Tropftrichter langsam hinzugetropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur und nach Kältedestillation konnte dann **VI** mit einer Ausbeute von 84 % als hellgelber, reiner Feststoff gewonnen werden, wie das $^1$H NMR Spektrum in Abb. 24 belegt.

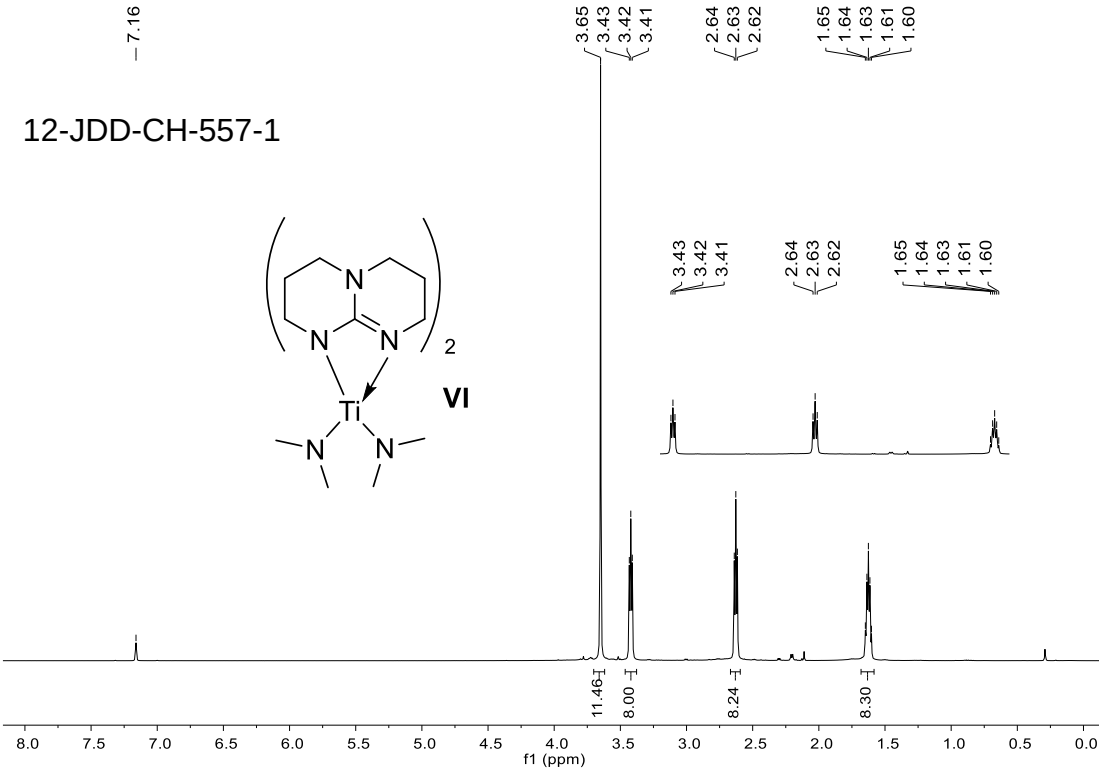
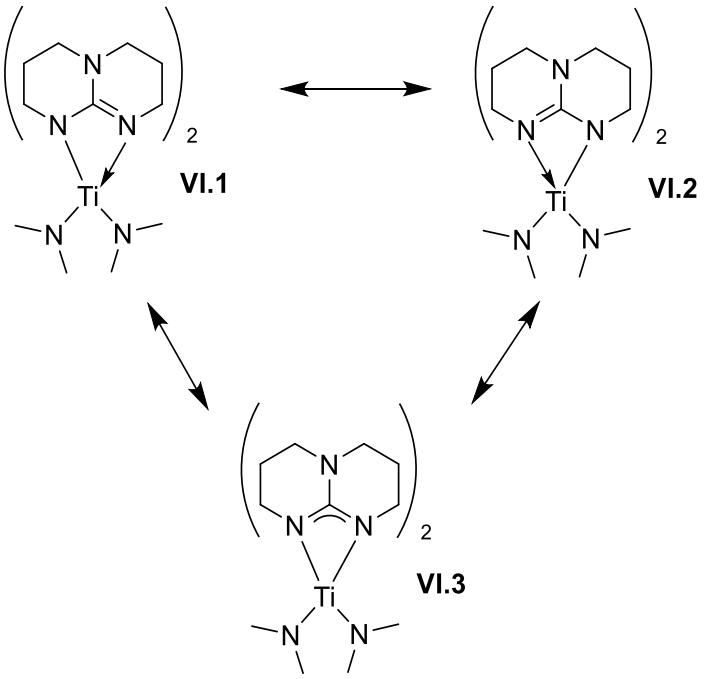



**Abb. 24**: $^{1}$H NMR Spektrum (500 MHz, $C_6D_6$) des Komplexes **VI** nach Kältedestillation.

Das $^{1}$H NMR Spektrum des Komplexes **VI** stellte sich als recht übersichtlich heraus: So sind neben dem Singulett-Signal bei $\delta$ = 3.65 ppm für die Dimethylamido-Liganden noch drei weitere Peaks zu erkennen. Dabei handelt es sich um zwei Triplett-Signale bei $\delta$ = 3.42 ppm und $\delta$ = 2.63 ppm sowie ein als Quintett aufgespaltener Peak bei $\delta$ = 1.63 ppm. Läge eine eindeutige Lokalisierung der Imin-Bindung im Komplex **VI** vor, so müssten sich die Signale der Protonen in Nähe der „N-C-N“-Bindung voneinander unterscheiden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass der Komplex **VI** in drei mesomeren Grenzstrukuren formuliert werden kann (Schema 102).




**Schema 102**: Mesomere Grenzstrukturen des Komplexes **VI**.

Das $^{13}C$ NMR Spektrum bestätigte die Annahme einer symmetrischen Struktur ebenfalls, da auch in diesem lediglich vier dem Decen-System zuzuordnende Signale ($\delta$ = 24.3, 43.8, 47.1 und 159.8 ppm) ersichtlich sind.

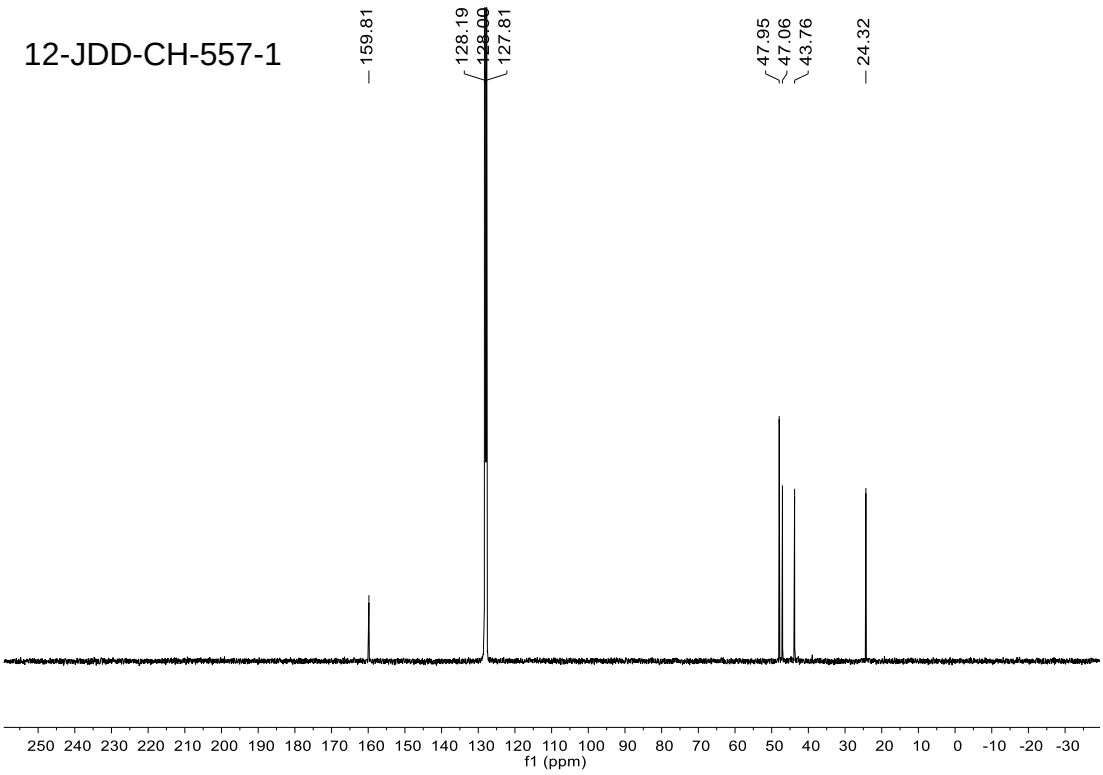
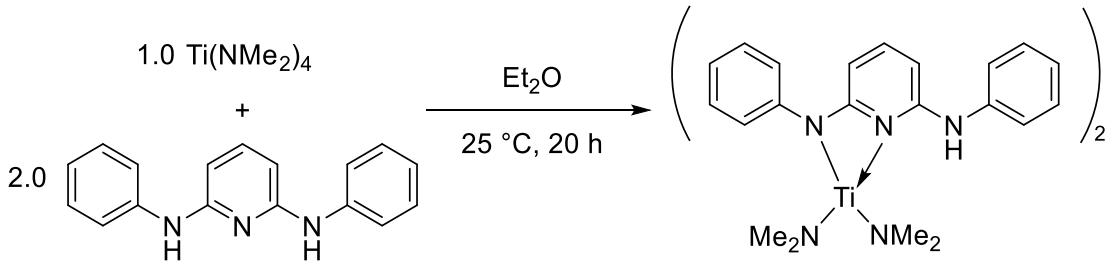



**Abb. 25**: $^{13}C$ NMR Spektrum (125 MHz, $C_6D_6$) des Komplexes **VI** nach Kältedestillation.

Somit liegt Komplex **VI** nicht mit einer lokalisierten N=C-Bindung vor, im Gegensatz zu den Aminopyridin-Liganden,[40b] sondern weist eine Delokalisierung über die N-C-N-Einheit auf, ähnlich dem im Folgenden betrachteten Formamidin-Komplex **X**.

### 5.2.3 2,6-Bis(phenylamino)pyridin als Ligandenvorstufe

Wie im Fall des Triazabicyclodecens und wie auch schon bereits in Kapitel 5.1.1 und 5.1.2 im Ligandenscreening aufgezeigt, erwies sich das 1:2-Katalysatorsystem aus $Ti(NMe_2)_4$ und 2,6-Bis(phenylamino)pyridin (**122**) als hoch regioselektiv in der Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) nicht nur mit *N*-Methylanilin (**15**, Tabelle 36, Eintrag 4) bzw. *N*-Benzylmethylamin (**60**, Tabelle 44, Eintrag 4), sondern als auch recht reaktiv in diesen Reaktionen. Um ein definiertes Katalysatorsystem einsetzen zu können, wurde wiederum versucht Komplex **VII** darzustellen (Schema 103).




**122** **VII** 80 %

**Schema 103**: Darstellung des Komplexes **VII** über Amin-Eliminierung.

Hierzu wurde wiederum unter Schutzgas $Ti(NMe_2)_4$ in Diethylether vorgelegt und gerührt, bis über einen ebenfalls unter Schutzgas befindlichen Tropftrichter eine Lösung der Ligandenvorstufe **122** in Diethylether tropfenweise hinzugegeben wurde. Nach Rühren über Nacht wurde die tiefrote Lösung in der Kälte destilliert und Komplex **VII** konnte als orangener Feststoff mit einer Ausbeute von 80 % erhalten werden. M.Sc. Alexandra Schischko gelang dann in ihrer Masterarbeit auch eine entsprechende Röntgenstruktur-analyse, auf die an dieser Stelle verwiesen sei.[78] Im Folgenden sollen nun noch einmal die $^1$H NMR-Spektren der Ligandenvorstufe **122** sowie des Komplexes **VII** eingehender betrachtet werden (Abbildungen 26 und 27).

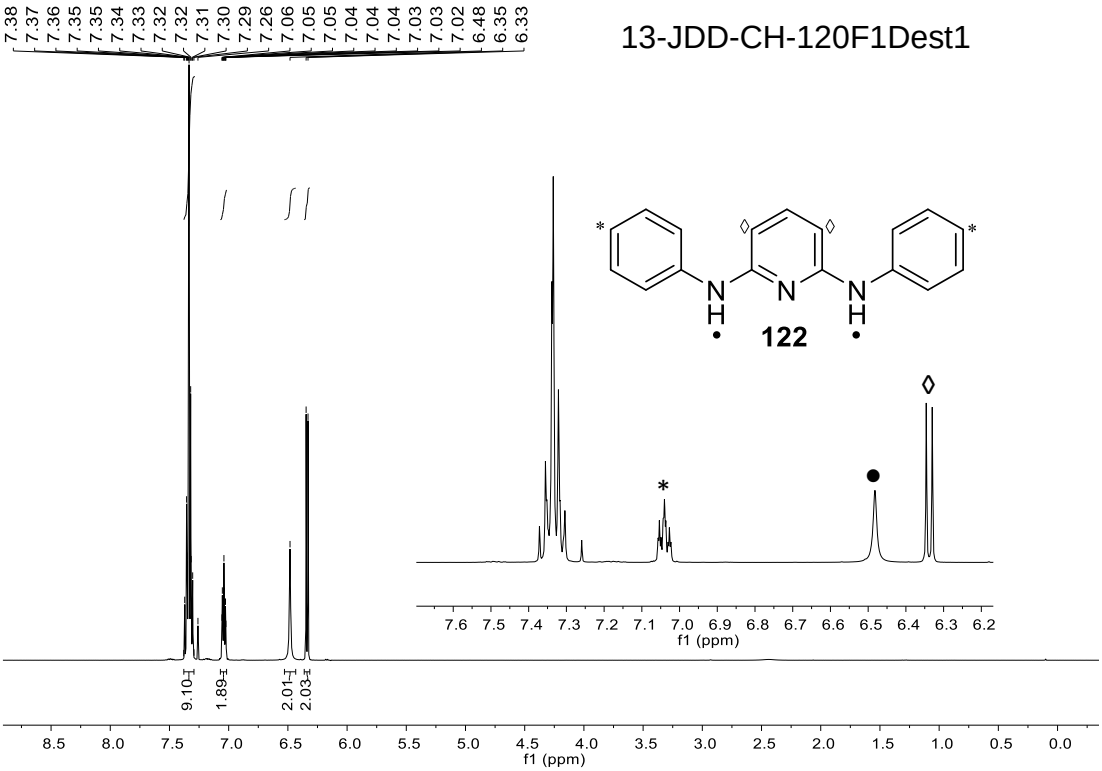



**Abb. 26**: $^{1}$H NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) der Ligandenvorstufe **122**.

Wie zu erwarten war, sind für 2,6-Bis(phenylamino)pyridin (**122**) nur Signale im aromatischen Bereich sichtbar. Eindeutig zuordnen lässt sich das Signal – ein Triplett von Tripletts – bei $\delta$ = 7.04 ppm, dies ist den *para*-Wasserstoffatomen „H-*“ an den beiden aromatischen Ringen zuzuschreiben. Neben dem breiten Singulett der N-H-Protonen „H-●“ bei $\delta$ = 6.48 ppm ist noch ein klares Dublett bei $\delta$ = 6.34 ppm erkennbar, das wiederum durch die *meta*-Wasserstoffatome „H-◊“ hervorgerufen wird. Alle weiteren Protonen sind in dem Multiplett zwischen $\delta$ = 7.29-7.38 ppm zu finden. Im Komplex **VII** findet sich dann eine weitere Aufspaltung wieder, wie Abb. 27 zeigt.

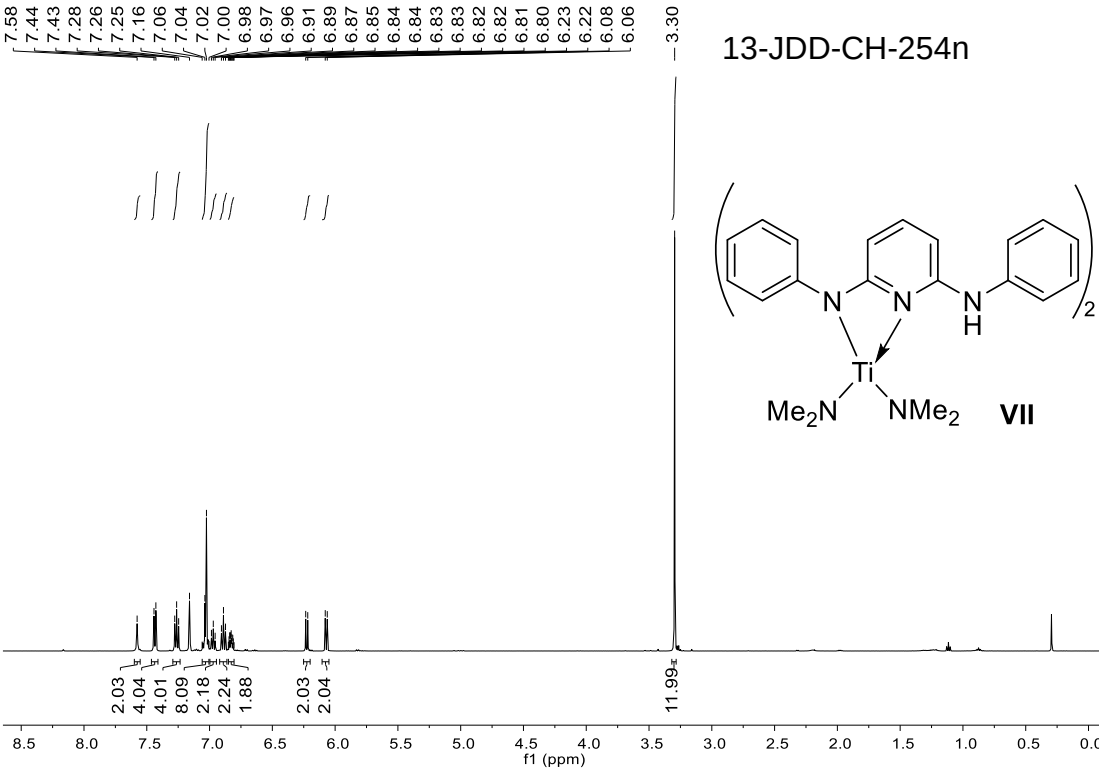



**Abb. 27**: $^{1}$H NMR Spektrum (500 MHz, $C_6D_6$) des Komplexes **VII** in der Übersicht.

Neben dem Singulett bei $\delta$ = 3.30 ppm mit 12 H, das wiederum den Dimethylamido-Liganden entspricht, ist im Tieffeld eine deutliche Aufspaltung der aromatischen Protonen des Liganden zu erkennen; um diese deutlicher erkennen zu können, ist in Abbildung 28 noch einmal ein Ausschnitt aus dem Bereich zwischen $\delta$ = 6.00 ppm und $\delta$ = 8.00 ppm dargestellt.

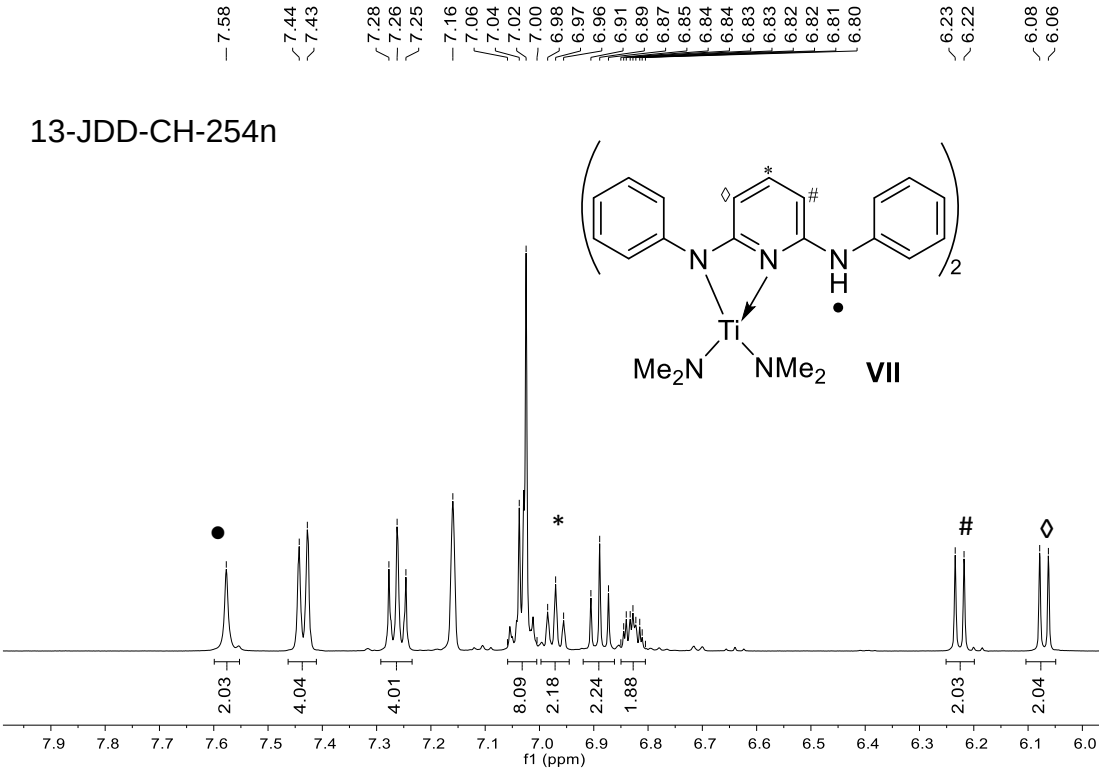
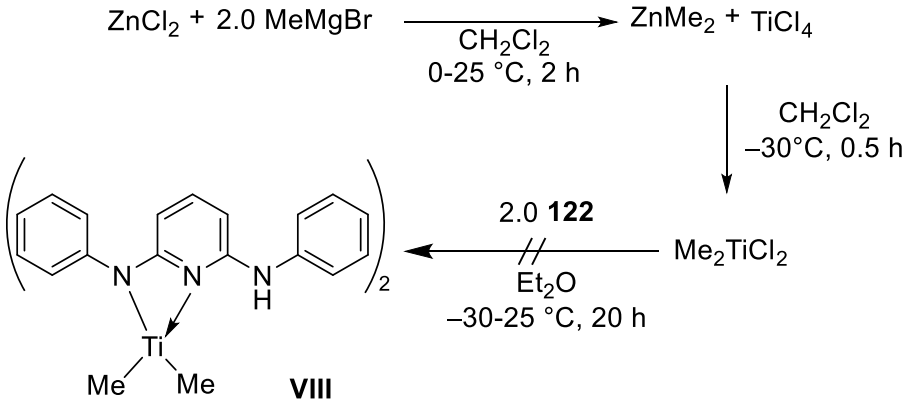



**Abb. 28**: Ausschnitt des aromatischen Bereichs im $^{1}$H NMR Spektrum des Komplexes **VII** (500 MHz, $C_6D_6$).

Das breite Singulett bei $\delta$ = 7.58 ppm lässt sich eindeutig dem N-H-Proton zuordnen. Über Korrelationsspektren konnten auch die am Pyridin-Ring gebundenen Protonen noch näher bestimmt werden. So spalten sich die Signale der *meta*-Protonen am Pyridin-Ring, die in der Ligandenvorstufe **122** ja noch durch die Symmetrie des Moleküls ein Signal hervorriefen, nun in zwei Dublett-Signale auf, beide auf Grund der Komplexierung weiter hochfeldverschoben. Das dem N-H-Proton am nächsten stehende Proton „H-#“ spiegelt sich im Signal bei $\delta$ = 6.07 ppm wieder, während das zwischen der koordinativen und der kovalenten Bindung von Ligand zu Metallzentrum befindliche Proton „H-◊“ wiederum im Vergleich dazu weiter tieffeldverschoben bei $\delta$ = 6.23 ppm zu finden ist. Eindeutig zuordnen lässt sich zudem das *para*-Proton „H-*“, das ein klares Triplett bei $\delta$ = 7.27 ppm ergibt. Auch dieses Signal ist im Vergleich zur freien Ligandenvorstufe weiter ins Hochfeld verschoben, was sich durch die entsprechende Komplexierung und die Gegenwart des Metalls erklären lässt.

Um den Einfluss anderer, labiler Liganden auf die Hydroaminoalkylierung in Gegenwart einer ausgehend von **122** erzeugten Ti-Verbindung näher

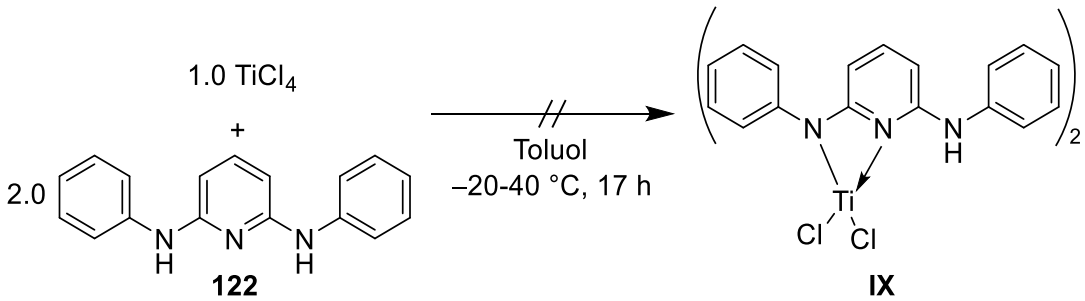
beleuchten zu können, wurde im Anschluss versucht, die Dimethylamido-Liganden gegen Methyl-Liganden auszutauschen (Schema 104).




**Schema 104**: Versuch zur Eintopf-Synthese des Komplexes **VIII** mit Methyl-Liganden.

Hierzu wurde zunächst getrocknetes Zink(II)chlorid mit Methylmagnesiumbromid unter Schutzgas in absolutiertem Dichlormethan zum Dimethylzink-Reagenz umgesetzt.[104] Auf Grund der Selbstentzündlichkeit wurde dieses nicht aufgearbeitet, sondern direkt nach Kühlen der Mischung auf –30 °C mit frisch destilliertem $TiCl_4$ in absolutiertem Dichlormethan umgesetzt zu $Me_2TiCl_2$.[105] Nach Kältedestillation wurde der Rückstand in Diethylether aufgenommen und per Tropftrichter unter Schutzgas zu einer Lösung aus **122** und Diethylether getropft. Leider konnte nach erneuter Kältedestillation keine entsprechende Verbindung **VIII** erhalten werden. Es ist nicht auszuschließen, dass bei dem Versuch, das Dichlormethan durch Kältedestillation vom $Me_2TiCl_2$ zu entfernen, dieses mit abdestilliert wurde und somit nicht mehr der Reaktion zur Verfügung stand.

Auch der Versuch, einen entsprechenden Bis(Chloro)-Komplex **IX** zu synthetisieren misslang (Schema 105).[106]




**Schema 105**: Versuch zur Synthese des Komplexes **IX**.

Hierzu wurde gemäß Literatur[106] die Ligandenvorstufe **122** in Toluol unter Schutzgas vorgelegt und auf –20 °C gekühlt, bevor über einen mit Argon befüllten Tropftrichter eine Lösung aus frisch destilliertem $TiCl_4$ hinzugetropft wurde. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur und Kältedestillation konnte dann lediglich die Ligandenvorstufe mit einer Ausbeute von 88 % zurückerhalten werden.

### 5.2.4 Bis(2,6-Diisopropylphenyl)formamidin als Ligandenvorstufe

Da sich auch die diisopropylsubstituierte Formamidin-Ligandenvorstufe **151** in einem 1:2-Katalysatorsytem als recht wirkungsvoll erwies (s. Kapitel 5.1.3, Tabelle 46, Eintrag 12 und Tabelle 47, Eintrag 12), wurde im Folgenden versucht, nach der bereits beschriebenen Vorgehensweise, einen 1:2-Komplex (1 Äquivalent $Ti(NMe_2)_4$ und 2 Äquivalente Ligandenvorstufe **151**) zu generieren. Nach Aufarbeitung durch Kältedestillation wurde folgendes $^1H$ NMR Spektrum aufgenommen (Abb. 29).

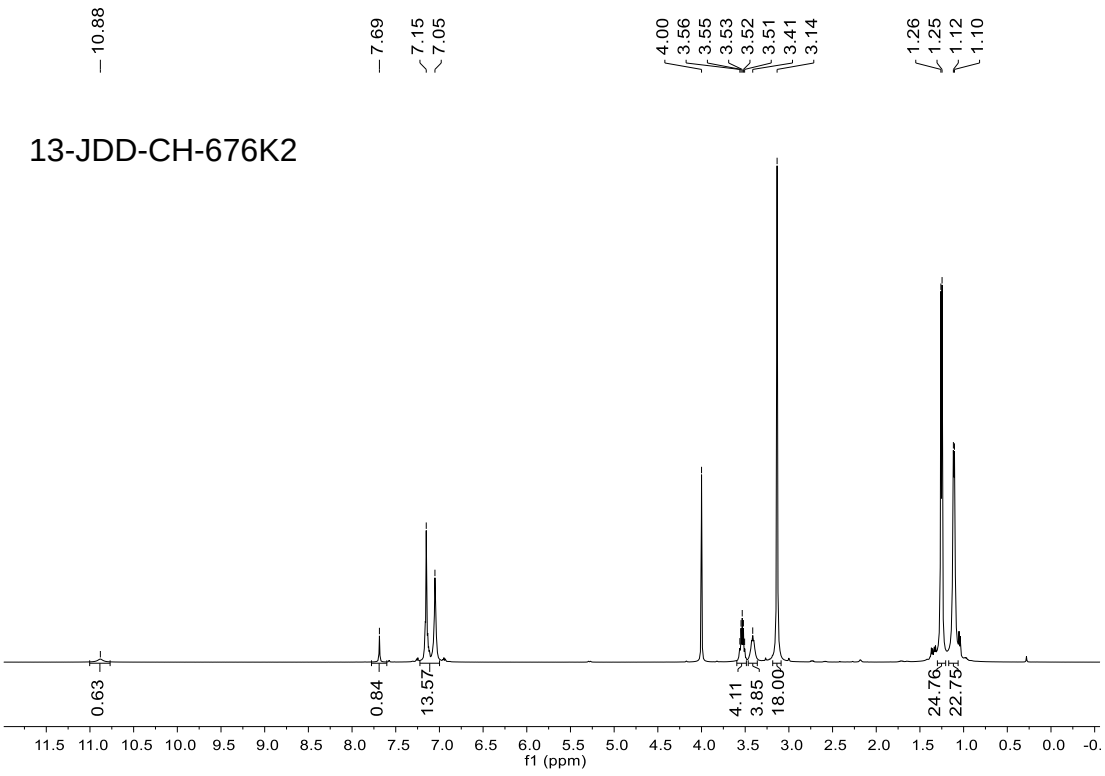



**Abb. 29**: $^1H$ NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$, Ferrocen als interner Standard) der 1:2-Mischung aus $Ti(NMe_2)_4$ und Ligandenvorstufe **151** nach Kältedestillation.

Es fällt in diesem $^1H$ NMR Spektrum zunächst auf, dass scheinbar ein doppelter Signalsatz vorliegt, zumal bei einer Verschiebung von $\delta$ = 10.88 ppm ein breites Singulett erscheint, das dem Proton an der „N-C=N“-Einheit einer ungebundenen Formamidin-Ligandenvorstufe **151** entspricht. Folglich lag im 1:2-Gemisch noch überschüssige Ligandenvorstufe vor, sodass in der Folge $Ti(NMe_2)_4$ sowie der Ligand **151** in einem 1:1-Verhältnis gemischt wurde. In

der Folge war es nach Kältedestillation möglich einen definierten Komplex zu erhalten, wie das $^1$H NMR Spektrum in Abb. 30 belegt.

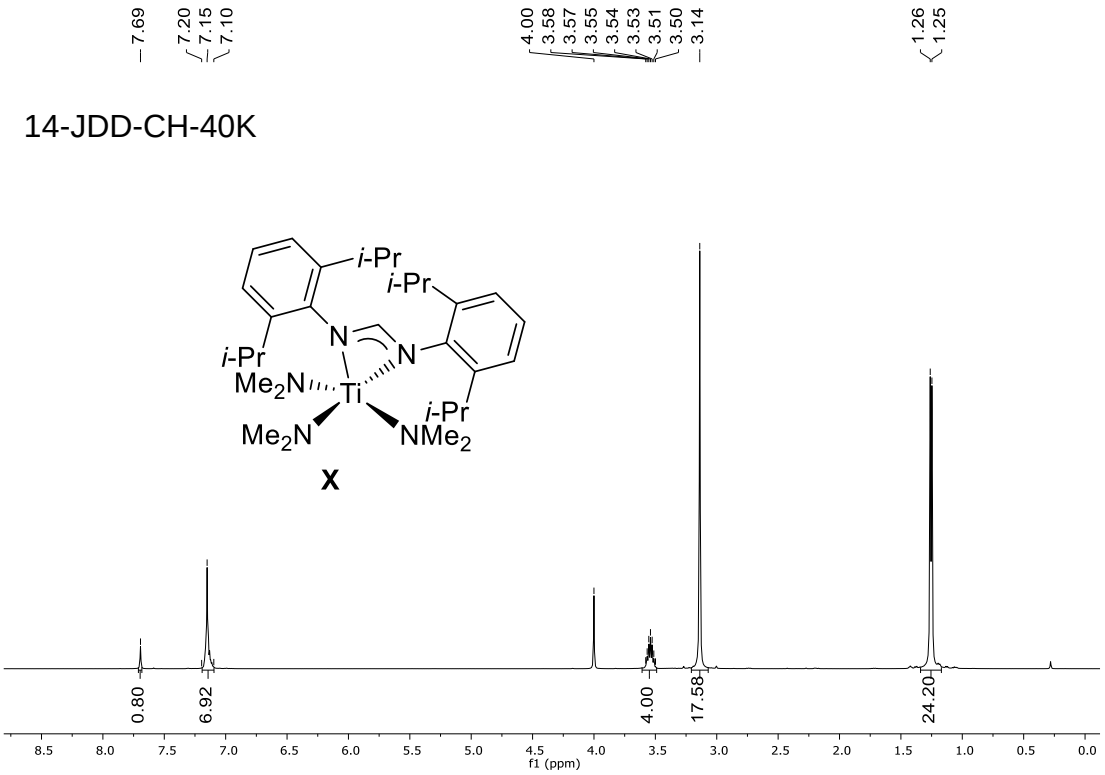
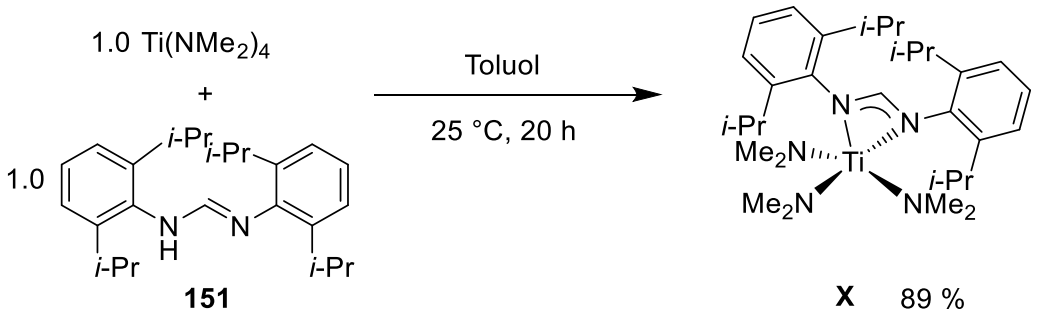



**Abb. 30**: $^1$H NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$, Ferrocen als interner Standard) der 1:1-Mischung aus $Ti(NMe_2)_4$ und Ligandenvorstufe **151** nach Kältedestillation.

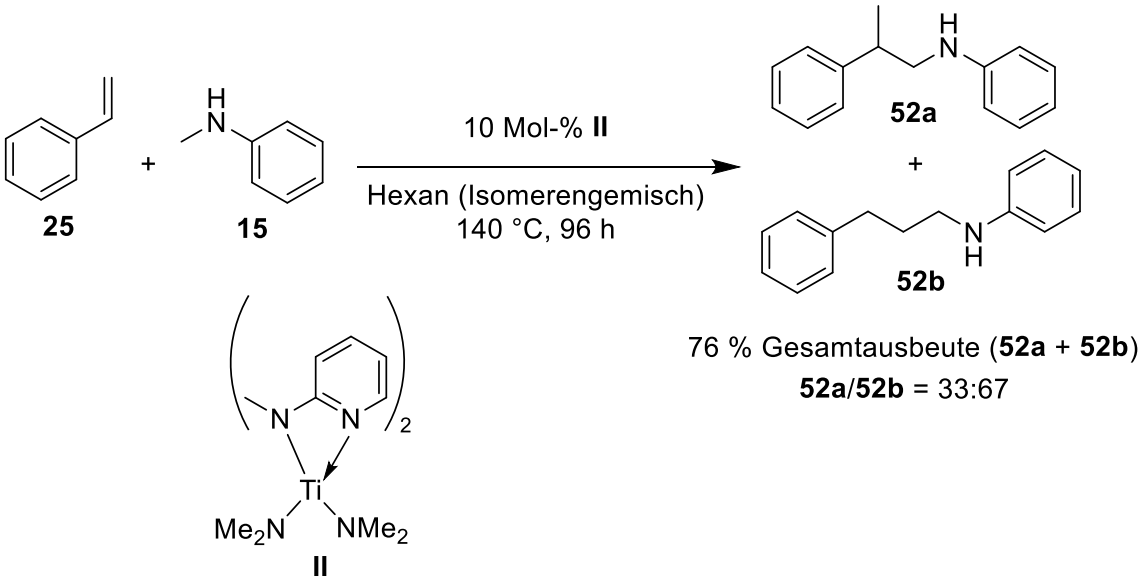
Dieses $^1$H NMR Spektrum zeigt deutlich nur einen Signalsatz, der sich wiederum dem monosubstituierten Komplex **X** eindeutig zuordnen lässt: Das Dublett bei $\delta$ = 1.26 ppm sowie das Septett bei $\delta$ = 3.54 ppm stimmen mit den Signalen der Isopropyl-Gruppen überein. Des Weiteren ist deutlich das Signal der drei Dimethylamido-Liganden bei $\delta$ = 3.14 ppm zu erkennen, wie auch die Signale der aromatischen Protonen zwischen $\delta$ = 7.10-7.20 ppm. Schließlich ergibt sich noch ein Singulett bei $\delta$ = 7.69 ppm, das dem Proton an der „N-C-N“-Einheit zugeordnet werden kann. Beim Vergleich der beiden $^1$H NMR-Analysen aus Abb. 29 und Abb. 30 wird deutlich, dass auch bei zweifachem Überschuss an Ligandenvorstufe **151** nur der monosubstituierte Komplex **X** selektiv gebildet wurde. Dies stimmt mit von Eisen et al. gemachten Beobachtungen überein, der diesen Komplex bereits selektiv synthetisiert hatte (s. Kapitel 4.1.2, Schema 77).[83] Somit konnte dann selektiv Komplex **X** als gelbes Pulver mit einer Ausbeute von 89 % erhalten werden (Schema 106).




**Schema 106**: Darstellung des Komplexes **X** über eine Amin-Eliminierung.

## 5.3 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen mit sekundären Aminen in Gegenwart des Katalysators der 1. Generation

Wie im Kapitel „3. Vorversuche“ bereits beschrieben worden ist, wurde die intermolekulare Reaktion von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) dahingehend optimiert, dass alle Reaktionen im Folgenden in Hexan (Isomerengemisch) bei 140 °C in verschlossenen Schlenk-Rohren mit in situ über Nacht in der Glove-Box generierten Katalysatorsytemen (10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$ und 10 Mol-% 2-MeAP-H (**53**) bzw. 20 Mol-% 2-MeAP-H (**53**)) durchgeführt wurden. Nach 96 stündiger Reaktionszeit wurden die Reaktionsmischungen mit Dichlormethan hydrolysiert, zwecks Regioisomerenbestimmung ein Gaschromatogramm aufgenommen und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt. Zur Überprüfung, ob der definierte 1:2-Komplex **II** eine ähnliche Reaktivität wie die in situ generierten Katalysatorsyteme aufwies, wurde zunächst eine intermolekulare Hydroaminoalkylierung in Gegenwart von **II** durchgeführt (Schema 107).



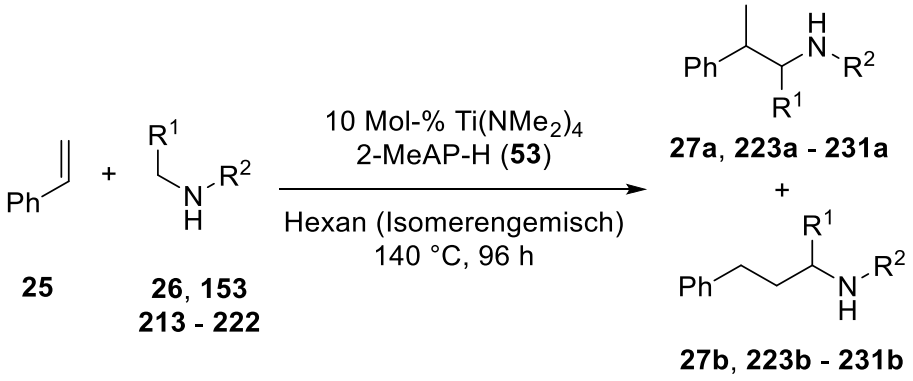

**Schema 107**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart des Komplexes **II**.

Auch der definierte Komplex **II** katalysierte die Hydroaminoalkylierung mit einer Gesamtausbeute von 76 %, welche identisch ist mit der Ausbeute, die beim Einsatz eines in situ generierten 1:2-Katalyatorsystems erreicht wurde (in situ 1:2-Katalysatorgemisch: 76 %). Darüber hinaus wurde auch eine

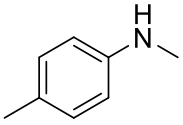
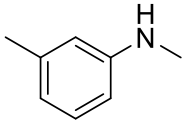
ähnliche Regioselektivität von 33:67 zu Gunsten des linearen Produktes **52b** erreicht (in situ 1:2-Katalysatorgemisch: 34:66).

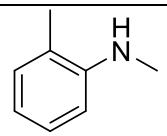
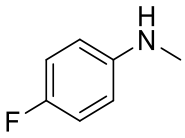
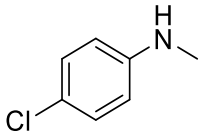
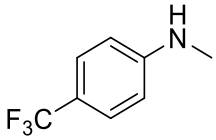
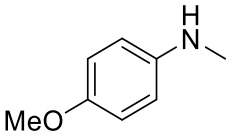
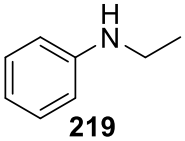
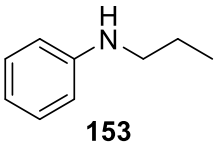
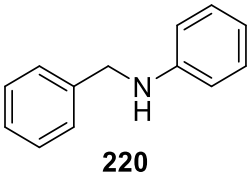
Um den Anwendungsbereich dieses neuen Katalysatorsystems näher betrachten zu können, wurden zunächst verschiedene sekundäre *N*-arylierte Amine in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) getestet. Da, wie in Kapitel 5.2.1 bereits beschrieben, die 1:1-Mischung aus $Ti(NMe_2)_4$ und Ligandenvorstufe **53** ein inhomogenes Katalysatorsystem ergab, wurden für diese Versuche weiterhin die in situ generierten 1:1- sowie 1:2-Mischungen untersucht.

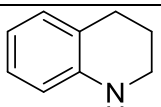
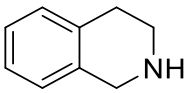
**Tabelle 48**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit verschiedenen *N*-arylierten, sekundären Aminen.




**25** **26**, **153** **213 - 222**

| Nr. | Amin | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **213** | 10 | 31 (**223a** + **223b**) | 39:61 |
| 2 | | 20 | 14 (**223a** + **223b**) | 31:69 |
| 3 |  **214** | 10 | 30 (**224a** + **224b**) | 38:62 |
| 4 | | 20 | 11 (**224a** + **224b**) | 30:70 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 |  **215** | 10 | 31 (**225a** + **225b**)[c] | 32:68 |
| 6 | | 20 | 4 (**225a** + **225b**) | 33:67 |
| 7 |  **216** | 10 | 25 (**226a** + **226b**) | 38:62 |
| 8 | | 20 | 2 (**226a** + **226b**) | 27:73 |
| 9 |  **217** | 10 | 31 (**227a** + **227b**) | 43:57 |
| 10 | | 20 | 2 (**227a** + **227b**) | 30:70 |
| 11 |  **218** | 10 | - | - |
| 12 | | 20 | - | - |
| 13 |  **26** | 10 | 50 (**27a** + **27b**) | 35:65 |
| 14 | | 20 | 15 (**27a** + **27b**) | 25:75 |
| 15 |  **219** | 10 | 61 (**228a** + **228b**) | 21:79 |
| 16 | | 20 | 32 (**228a** + **228b**) | 21:79 |
| 17 |  **153** | 10 | 48 (**229b**)[d] | 9:91 |
| 18 | | 20 | 4 (**229b**)[d] | 1:99 |
| 19 |  **220** | 10 | 85 (**230b**)[d] | 8:92 |
| 20 | | 20 | 30 (**230b**)[d] | 7:93 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 21 |  **221** | 10 | 3 (**231a** + **231b**) | 26:74 |
| 22 | | 20 | - | - |
| 23 |  **222** | 10 | - | - |
| 24 | | 20 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22 mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **a** + **b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Zusätzlich wurden 5 % des zweifach $\alpha$-alkylierten Amins isoliert. [d] Ausbeute an isoliertem Produkt **b**.

Zunächst wurde der Einfluss auf Reaktivität sowie Regoselektivität eines Methyl-Substituenten in *para*-, *meta*- und *ortho*-Position am *N*-Methylanilin untersucht (Tabelle 48, Einträge 1-6). Es zeigte sich hierbei, dass das 1:2-Gemisch aus $Ti(NMe_2)_4$ und Ligandenvorstufe **53** zwar jeweils eine geringere katalytische Aktivität in der Hydroaminoalkylierung aufwies (1:1-Mischung: ca. 30 % Ausbeute an **a** und **b**; 1:2-Mischung: 14 - 4 % Ausbeute an **a** und **b**), dafür jedoch die Regioselektivität maßgeblicher zu Gunsten des linearen Produktes beeinflusste (1:1-Mischung: 40:60 **a**/**b**; 1:2-Mischung: 30:70 **a**/**b**). Im Gegenzug dazu konnte kein Einfluss der *ortho*-Substitution in **215** auf die Regioselektivität erkannt werden, lediglich die Reaktivität der Amine **213**-**215** nahm für die 1:2-Gemische in der Reihenfolge „*para*-, *meta*-, *ortho*-Substitution“ ab. Bemerkenswert ist darüber hinaus noch, dass im Falle des 2-Methyl-*N*-methylanilins (**215**) die Bildung des zweifach α-alkylierten Produktes **225c** zu beobachten war (s. Abb. 31).

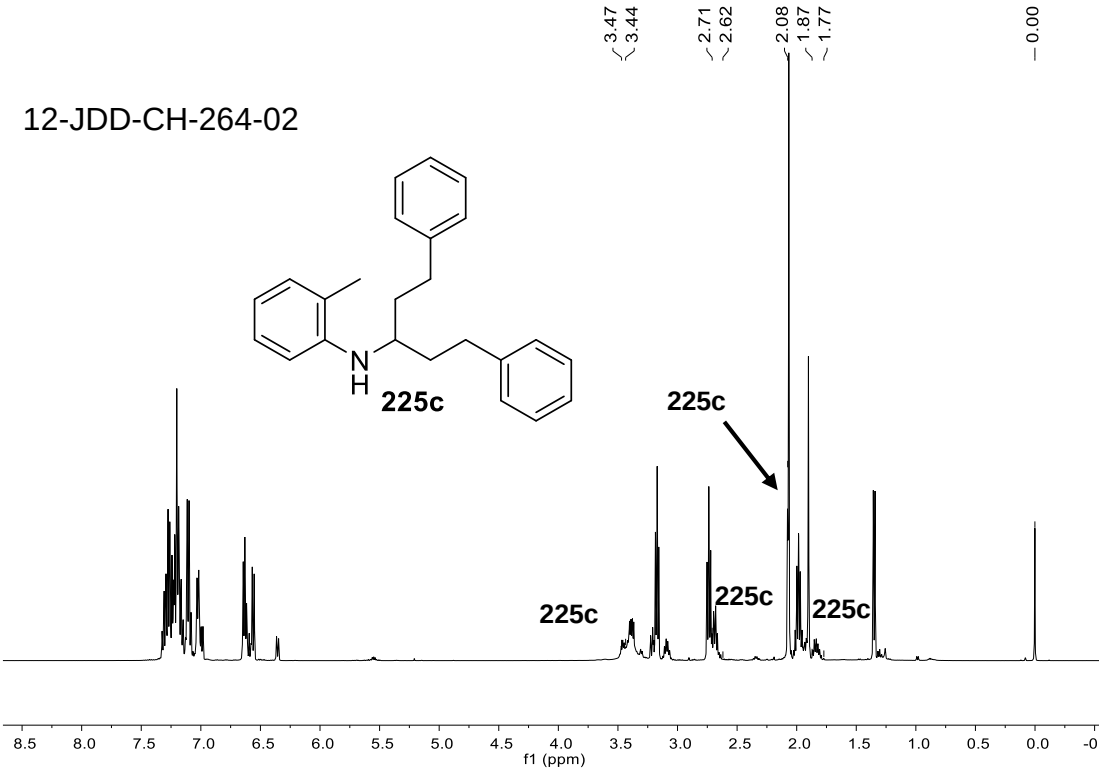



**Abb. 31**: Im $^{1}H$ NMR Spektrum (500 MHZ, $CDCl_3$, TMS) festzustellende Bildung des zweifach α-alkylierten Produktes **225c** in einer **225a** und **225b** enthaltenen Mischfraktion.

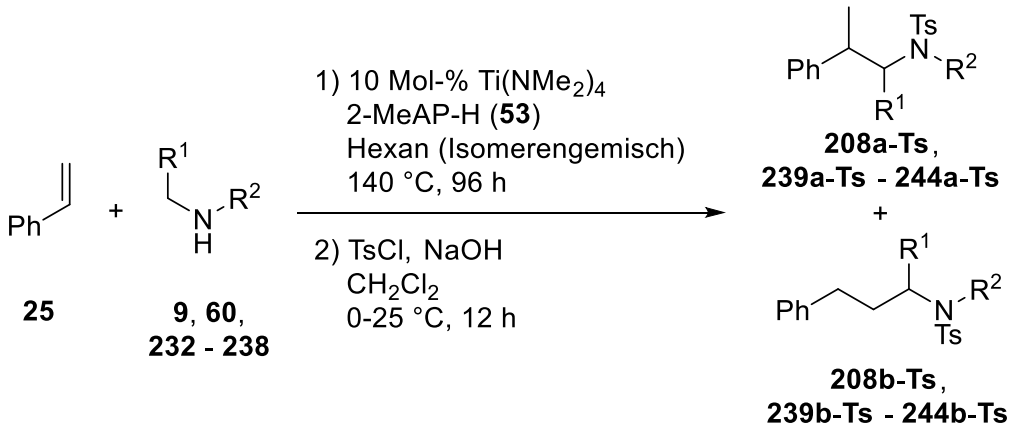
So sind insbesondere ein Multiplett bei $\delta$ = 1.77-1.87 ppm, ein zusätzliches Singulett bei $\delta$ = 2.08 ppm und weitere Multipletts bei $\delta$ = 2.62-2.71 ppm sowie bei $\delta$ = 3.44-3.47 ppm sichtbar, die weder **225a** noch **225b** zuzuordnen sind. Die von 2-(MeAP)-H (**53**) als Ligandenvorstufe unterstützte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) tolerierte überdies eine Halogensubstitution in *para*-Position am Amin mit moderaten bis schlechten Ausbeuten (Tabelle 48, Einträge 7-10). Aber sowohl im Falle des *para*-Fluor- (**216**) als auch des *para*-Chlor-*N*-Methylanilins (**217**) bestätigte sich der Trend, dass das 1:2-Katalysatorsystem eine höhere Regioselektivität zu Gunsten der linearen Produkte **226b** bzw. **227b** lieferte. Während hingegen das akzeptorsubstituierte *N*-Methylanilin **218** (Tabelle 48, Einträge 11 und 12) keinerlei Reaktion mit Styrol (**25**) einging, konnte hingegen das donorsubstituierte Amin **26** erfolgreich mit einer guten bis schlechten Ausbeute zu den entsprechenden *para*-methoxyphenylsubstituierten (im Folgenden: PMP) Aminen **27a** und **27b** umgesetzt werden. Die Selektivität war bei beiden Katalysatorsystemen klar zu Gunsten des linearen Produktes verschoben. Die erhaltenen Amine **27a**

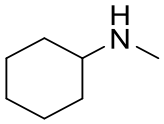
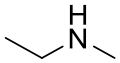
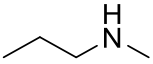
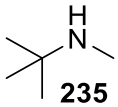
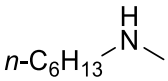
und **27b** sind auf Grund ihrer Substitution so interessant, da durch eine oxidative Abspaltung der PMP-Schutzgruppe der Zugang zu einer freien, primären $NH_2$-Gruppe gegeben ist.[107]

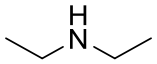
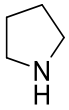
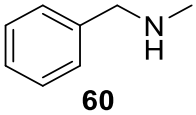
Neben den getesteten *N*-Methylanilinen (Tabelle 48, Einträge 1-14) wurden im Anschluss noch *N*-Alkylaniline (Tabelle 48, Einträge 15-20), die bislang keinerlei Reaktivität in den Gruppe 4 vermittelten Hydroamino-alkylierungsreaktionen aufwiesen, näher untersucht. Beim Vergleich der mit diesen Substraten erreichten Regioselektivitäten mit denen mit *N*-Methylanilin (**15**) erhaltenen Ergebnissen ist auffällig, dass eine zunehmende Größe des *N*-Alkylsubstituenten sich in einer bevorzugten Bildung des linearen Produktes **228b**-**230b** wiederspiegelte. Unter Verwendung von 10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$ und 10 Mol-% **53** konnte mit *N*-Ethylanilin (**219**) so eine Selektivität von nahezu 20:80 zu Gunsten von **228b**, mit *N*-Propylanilin (**153**) eine Selektivität von 9:91 zu Gunsten von **229b** und mit *N*-Benzylanilin (**220**) schließlich eine Selektivität von 8:92 für das lineare Produkt **230b** erhalten werden. Hierbei waren die Ausbeuten stets im moderaten bis guten Bereich zu beobachten. Demzufolge hat der *N*-Alkylsubstituent einen relativ großen Einfluss auf die Regioselektivität der intermolekularen Hydroaminoalkylierung. Erstmalig konnte auch in Gegenwart von 10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (**221**) umgesetzt werden, wobei die Ausbeute mit 3 % sehr schlecht ausfiel (Tabelle 48, Eintrag 21). Auch hier war im GC eine klare Bevorzugung des linearen Produktes zu erkennen. Das 1:2-Gemisch wiederum war nicht reaktiv genug, um dieses Amin umzusetzen (Tabelle 48, Eintrag 22). Genauso wenig ließ sich 1,2,3,4-Tetra-hydroisochinolin (**222**) zur Reaktion bringen (Tabelle 48, Einträge 23 und 24).

Im Kapitel 3 wurde bereits gezeigt, dass die mit 2-MeAP-H (**53**) versehenen Katalysatormischungen eine intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen mit Dialkylaminen möglich machen. Die in dieser Reaktion tolerierbaren Eduktamine sollten in der folgenden Studie näher untersucht werden (Tabelle 49).

**Tabelle 49**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit Dialkylaminen.




| Nr. | Amin | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a/b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  | 10 | 71 (**239a-Ts** + **239b-Ts**) | 42:58 |
| 2 | **232** | 20 | 60 (**239a-Ts** + **239b-Ts**) | 27:73 |
| 3 | | 10 | - | - |
| 4 | **9** (in THF) | 20 | - | - |
| 5 |  | 10 | 19 (**240a-Ts** + **240b-Ts**)[c] | 9:91 |
| 6 | **233** | 20 | 6 (**240a-Ts** + **240b-Ts**)[c] | 8:92 |
| 7 |  | 10 | 17 (**241b-Ts**)[c,d] | 11:79 |
| 8 | **234** | 20 | 3 (**241b-Ts**)[c,d] | 16:84 |
| 9 |  | 10 | - | - |
| 10 | **235** | 20 | - | - |
| 11 |  | 10 | 22 (**242a-Ts** + **242b-Ts**)[c] | 20:80 |
| 12 | **236** | 20 | 5 (**242a-Ts** + **242b-Ts**)[c] | 12:88 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 13 |  | 10 | 26 (**243b**-**Ts**) | 15:85 |
| 14 | **237** | 20 | 8 (**243b**-**Ts**)[d] | 12:88 |
| 15 |  | 10 | 5 (**244b**-**Ts**)[d] | 12:88 |
| 16 | **238** | 20 | 17 (**244b**-**Ts**)[d] | 12:88 |
| 17 |  | 10 | 69 (**208b**-**Ts**)[d,e] | 7:93 |
| 18 | **60** | 20 | 40 (**208a**-**Ts** + **208b**-**Ts**)[e] | 35:65 |

[a] Reaktionsbedingungen: 1) Amin (2.0 mmol), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22 mg 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Die Produkte wurden als Tosylamide isoliert. Ausbeute an isolierten, tosylierten Produkten **a**-**Ts** + **b**-**Ts**. [b] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie. [c] Die Reaktion findet ausschließlich an der Methylgruppe des Amins statt. [d] Ausbeute an isoliertem, tosyliertem Produkt **b**-**Ts**. [e] Die Reaktion findet ausschließlich in der Benzylposition des Amins statt.

Zwecks besserer Trennbarkeit wurden alle erhaltenen Reaktionsgemische nach Beendigung der Reaktion und nach GC-Analyse mit TsCl umgesetzt. So konnte dann *N*-Cyclohexylmethylamin (**232**) sowohl in Gegenwart des 1:1- als auch in Gegenwart des 1:2-Gemisches aus $Ti(NMe_2)_4$ und Ligandenvorstufe **53** mit guten Ausbeuten zu den hydroaminoalkylierten Produkten **239a**-**Ts** und **239b**-**Ts** umgesetzt werden (Tabelle 49, Einträge 1 und 2), wobei das lineare Produkt unter Katalyse von 10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$ und 20 Mol-% Ligandenvorstufe **53** deutlich bevorzugter gebildet wurde (Selektivität 27:73) als in Gegenwart der entsprechenden 1:1-Mischung. Es ließen sich auch weitere Dialkylamine, wie *N*-Ethylmethylamin (**233**), *N*-Propylmethylamin (**234**) sowie *N*-Hexylmethylamin (**236**) zwar mit schlechten Ausbeuten an Tosylamiden **240a**-**Ts**/**b**-**Ts**, **241b**-**Ts** und **242a**-**Ts**/**b**-**Ts**, dafür jedoch mit einer klaren Präferenz unter Ausbildung von **240b**-**Ts** - **242b**-**Ts** als Hauptisomere umsetzen (Regioselektivität von ca. 20:80 bis 10:90 zu Gunsten **240b**-**Ts** - **242b**-**Ts**, Tabelle 49, Einträge 5-8 sowie 11 und 12). Bemerkenswert ist überdies, dass die Reaktionen immer an der Methylgruppe der eingesetzten Amine abliefen im Gegensatz zu der Alkylierung von *N*-Benzylmethylamin (**60**), die nicht nur mit einer moderaten bis guten Ausbeute, sondern auch mit einer, zumindest im Fall von 10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$ und 10 Mol-% 2-MeAP-H (**53**), hohen Selektivität hin zum linearen Produkt

selektiv an der Benzyl-Position reagiert (Tabelle 49, Einträge 17 und 18). Auch Diethylamin (**237**) und erstmalig Pyrrolidin (**238**) zeigten unter Zusatz des Aminopyridins **53** als Ligandenvorstufe eine gewisse, wenn auch schlechte Reaktivität in der intermolekularen Hydromainoalkylierung (Tabelle 49, Einträge 13-16). In diesen Fällen wurde weiterhin die Bildung der linearen Produkte **243b**-**Ts** bzw. **244b**-**Ts** favorisiert, wobei entgegen des bislang beobachteten Trends, das Gemisch aus 10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$ und 20 Mol-% Ligandenvorstufe **53** im Falle des Amins **238** die höhere Ausbeute lieferte. Weder *tert*-Butylmethylamin (**235**, Tabelle 49, Einträge 9 und 10) noch Dimethylamin (**9**, Tabelle 49, Einträge 3 und 4) reagierten unter den untersuchten Bedingungen in einer intermolekularen Hydroaminoalkylierung mit Styrol (**25**). Allerdings stellt Amin **9** einen Sonderfall dar, da dieses als Lösung in THF (2.0 M, AcroSeal®) Anwendung fand. Bereits in Kapitel 3 war eine starke Lösungsmittelabhängigkeit der Hydroaminoalkylierung unter Katalyse des Systems $Ti(NMe_2)_4$/2-MeAP-H (**53**) aufgezeigt worden (s. Tabelle 13). Insbesondere THF als Lösungsmittel schien die Reaktion stark zu inhibieren, so dass ein Versuch mit in situ generiertem Dimethylamin zu Umsatz führen könnte.[90]

*tert*-Butylmethylamin (**235**) hingegen zeigte nach GC-Analyse einen gewissen Umsatz hin zu einem Hydroaminoalkylierungsprodukt (10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$, 10 Mol-% 2-MeAP-H (**53**), Abb. 32)

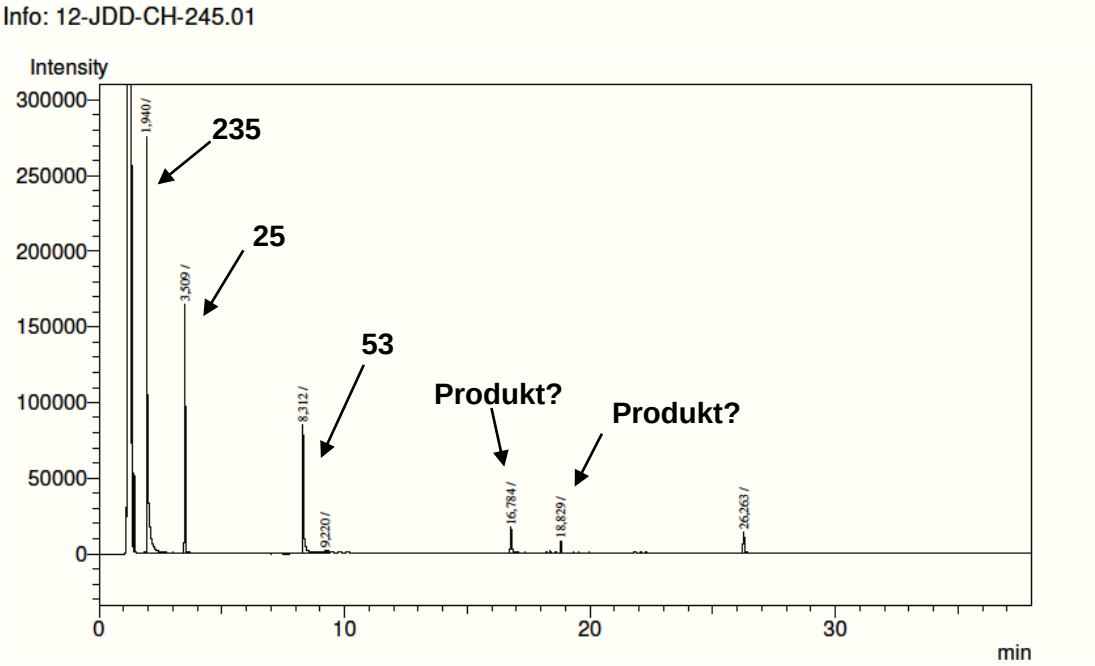
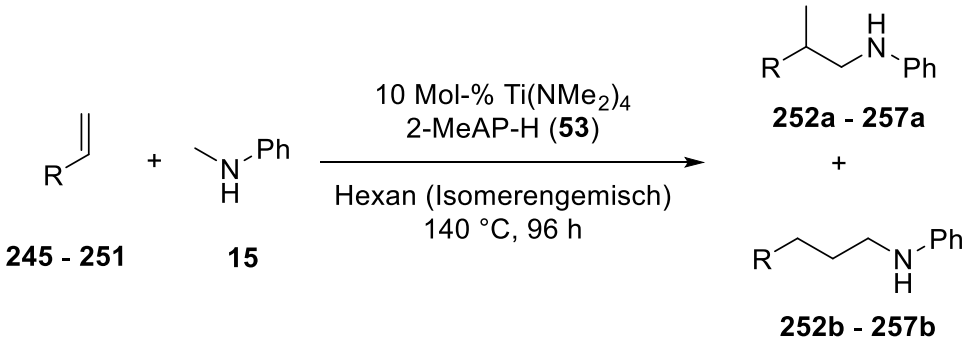


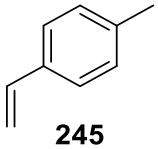
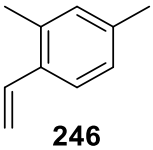
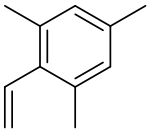
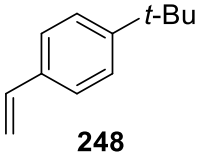
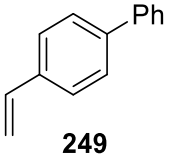
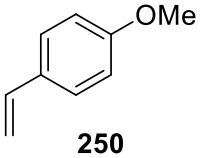
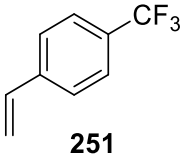

**Abb. 32**: Gaschromatogramm des Versuchs aus Tabelle 49, Eintrag 9.

Leider konnte nach Überführung in das entsprechende Tosylamid kein Produkt gewonnen werden.

In der sich anschließenden Studie sollten Hydroaminoalkylierungen unterschiedlich elektronisch und sterisch modifizierter Styrole mit *N*-Methylanilin (**15**) durchgeführt werden (Tabelle 50).

**Tabelle 50**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung unterschiedlich substituierter Styrole mit *N*-Methylanilin (**15**).



| Nr. | Styrol | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **245** | 10 | 41 (**252a** + **252b**) | 47:53 |
| 2 | | 20 | 2 (**252a** + **252b**) | 40:60 |
| 3 |  **246** | 10 | 49 (**253a** + **253b**) | 44:56 |
| 4 | | 20 | 43 (**253a** + **253b**) | 45:55 |
| 5 |  **247** | 10 | 6 (**254a**)[c] | 60:40 |
| 6 | | 20 | 1 (**254a**)[c] | 60:40 |
| 7 |  **248** | 10 | 28 (**255a** + **255b**) | 40:60 |
| 8 | | 20 | 7 (**255a** + **255b**) | 33:67 |
| 9 |  **249** | 10 | 4 (**256a** + **256b**) | 36:64 |
| 10 | | 20 | - | - |
| 11 |  **250** | 10 | - | - |
| 12 | | 20 | - | - |
| 13 |  **251** | 10 | 31 (**257a** + **257b**) | 19:81 |
| 14 | | 20 | 9 (**257b**)[d] | 4:96 |

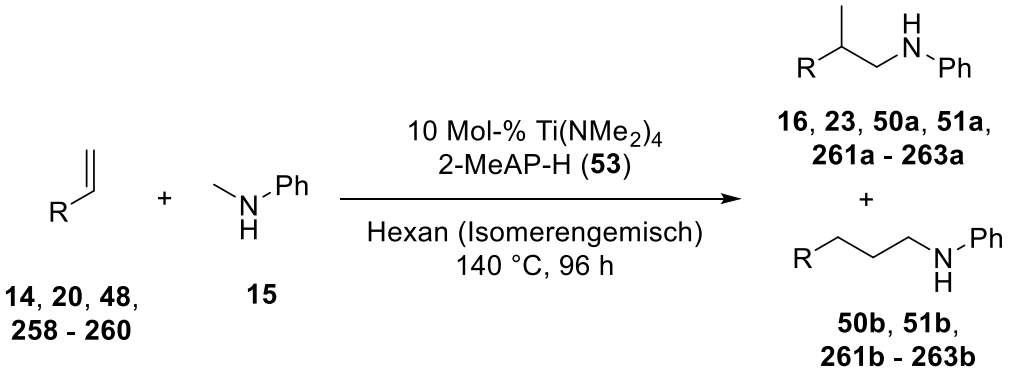
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (3.0 mmol), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **a** + **b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt **a**. [d] Ausbeute an isoliertem Produkt **b**.

Bei den ein- bis dreifach methylsubstituierten Styrolen **245**-**247** fällt zunächst auf, dass einzig das 2,4-Dimethylstyrol (**246**) sowohl in Gegenwart des 1:1- als auch des 1:2-Gemisches aus $Ti(NMe_2)_4$ und Ligandenvorstufe **53** zu den Produkten **253a** und **253b** in moderaten Ausbeuten reagiert (Tabelle 50, Einträge 3 und 4). Interessanterweise bleibt in diesem Fall auch die Selektivität nahezu gleich bei ungefähr 1:1. Im Falle des 4-Methyl- (**245**, Tabelle 50, Einträge 1 und 2) wie auch des 2,4,6-Trimethylstyrols (**247**, Tabelle 50, Einträge 5 und 6) hingegen fielen die Ausbeuten unter Einsatz von 10 Mol-%

$Ti(NMe_2)_4$ und 20 Mol-% 2-MeAP-H (**53**) wesentlich schlechter aus, im Falle des Styrols **247** erschien der sterische Anspruch allgemein als zu hoch, denn auch das entsprechende 1:1-Gemisch lieferte **254a** mit einer Ausbeute von lediglich 6 %. Auch lässt sich der Trend erkennen, dass je höher substituiert das Styrol ist, desto stärker sich die Selektivität hin zum verzweigten Produkt **a** verschiebt, zumindest in Gegenwart der 1:2-Katalysatorsysteme. Weitere leicht und stark elektronenschiebende Reste in *para*-Position, wie eine *tert*-Butyl-, Phenyl- oder Methoxy-Gruppe (Tabelle 50, Einträge 7-12) schienen die intermolekulare Hydroaminoalkylierung noch stärker zu beeinflussen: Während die *tert*-Butyl-Substitution noch bei einer Ausbeute von 28 % (10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$, 10 Mol-% 2-MeAP-H (**53**), Tabelle 50, Eintrag 7) toleriert wurde, erwies sich das 4-Phenylstyrol (**249**) als kaum, das 4-Methoxystyrol (**250**) als gar nicht mehr reaktiv (Tabelle 50, Einträge 9-12). Jedoch war bei den erfolgreich umgesetzten Styrolen die Selektivität stets zu Gunsten des linearen Produktes **b** zu beobachten. Unter Verwendung eines elektronenziehenden Restes am Styrol hingegen (Tabelle 50, Einträge 13 und 14) konnte unter schlechten bis moderaten Umsätzen verstärkt die Bildung des linearen Produktes **257b** beobachtet werden, so dass im Falle von 10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$ und 20 Mol-% Ligandenvorstufe **53** sogar eine Selektivität von 4:96 erreicht werden konnte.

Schließlich wurden noch weitere 1-Alkene als Edukte für diese Hydroaminoalkylierung getestet (Tabelle 51).

**Tabelle 51**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung verschiedener 1-Alkene mit *N*-Methylanilin (**15**).

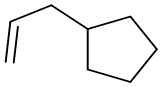
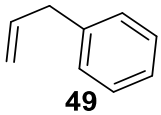
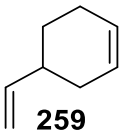
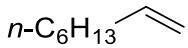
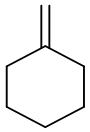
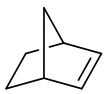



**14**, **20**, **48**, **258 - 260**

**15**

**16**, **23**, **50a**, **51a**, **261a - 263a**

**50b**, **51b**, **261b - 263b**

| Nr. | Alken | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **258** | 10 | 85 (**261a**)[c] | 93:7 |
| 2 | | 20 | 30 (**261a**)[c] | 93:7 |
| 3 |  **49** | 10 | 91 (**51a** + **51b**) | 90:10 |
| 4 | | 20 | 15 (**51a** + **51b**) | 81:19 |
| 5 |  **259** | 10 | 69 (**262a**)[c] | 89:11 |
| 6 | | 20 | 21 (**262a**)[c] | 93:7 |
| 7 |  **48** | 10 | 99 (**50a** + **50b**) | 97:3 |
| 8 | | 20 | 52 (**50a** + **50b**) | 94:6 |
| 9 |  **260** | 10 | 16 (**263a**)[c] | 99:1 |
| 10 | | 20 | 6 (**263a**)[c] | 99:1 |
| 11 |  **14** | 10 | 70 (**16**)[d] | - |
| 12 | | 20 | 91 (**16**) | - |
| 13 | **20** | 10 | - | - |
| 14 | | 20 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Alken (3.0 mmol), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **a** + **b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt **a**. [d] Zusätzlich wurden 26 % des zweifach $\alpha$-alkylierten Amins isoliert.

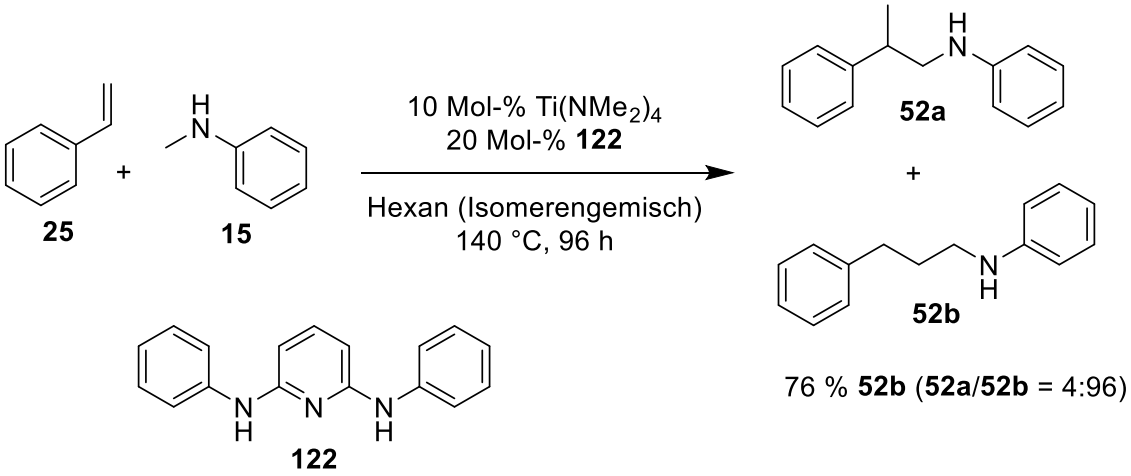
Die Umsetzungen primärer Alkene liefen in Gegenwart der 1:1-Mischungen aus $Ti(NMe_2)_4$ und Ligandenvorstufe **53** stets mit guten bis sehr guten Ausbeuten ab, wobei die Selektivität, anders als bei den untersuchten Styrolen stets stark zu Gunsten des verzweigten Produktes **a** ausgeprägt war (Tabelle 51, Einträge 1-8). Auch war in fast all diesen Fällen wiederum zu beobachten, dass das Gemisch aus 10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$ sowie aus 20 Mol-% 2-MeAP-H (**53**) eine höhere Regioselektivität bewirkte. Bei den 1,2- und 1,1-di-substituierten Alkenen (Tabelle 51, Einträge 9-14) hingegen zeigten nur Methylencyclohexan (**260**) eine schlechte und Norbornen (**14**) eine sehr gute

Reaktivität, während Cyclohexen (**20**) eine intermolekulare Hydroaminoalkylierung nicht einging. Anzumerken ist an dieser Stelle aber noch, dass bei Umsetzung des Alkens **14** mit *N*-Methylanilin (**15**) unter Verwendung von 10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$ und 10 Mol-% Ligandenvorstufe **53** eine zweifache Alkylierung der α-Position des Amins **15** beobachtet werden konnte.

Die sich aus $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**) zusammensetzenden, in situ generierten Komplexe stellen somit effiziente Katalysatorsysteme für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrolen und Alkenen mit *N*-arylierten, sekundären Aminen sowie – erstmalig auch – mit Dialkylamien dar, wobei bei Verwendung von Styrolen als Edukte erstmalig auch das lineare Produkt stets als Hauptprodukt erhalten werden konnte.

## 5.4 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen mit sekundären Aminen in Gegenwart des Katalysators der 2. Generation

Im Kapitel 5.1.1 (Tabelle 36, Einträge 3 und 4) war bereits 2,6-Bis(phenylamino)pyridin (**122**) als reaktive und hoch selektive Ligandenvorstufe für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) vorgestellt worden (Schema 108).

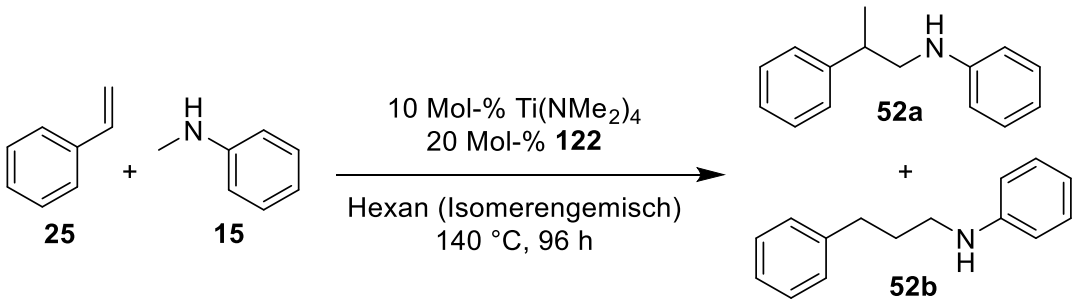



**Schema 108**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart von 10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$ und 20 Mol-% Ligandenvorstufe **122**.

Unter Standardreaktionsbedingungen (140 °C Reaktionstemperatur, 96 h Reaktionszeit, verschlossenes Schlenkrohr, 1 mL Hexan als Isomerengemisch) wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung **52b** als alleiniges Produkt mit einer guten Ausbeute von 76 % erhalten. Die hervorragende Regioselektivität wurde auch per GC-Analyse bestätigt, die das verzweigte Produkt **52a** nur in Spuren erkennen ließ (Selektivität 4:96 zu Gunsten von **52b**).

Bevor die Optimierung dieser Reaktion durchgeführt werden konnte, wurde zunächst noch ein eklatanter Unterschied in der Reaktivität des $Ti(NMe_2)_4$ abhängig vom Hersteller desselben beobachtet (s. Tabelle 52).

**Tabelle 52**: Reaktivitätsunterschiede von $Ti(NMe_2)_4$ unterschiedlicher Hersteller in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung.



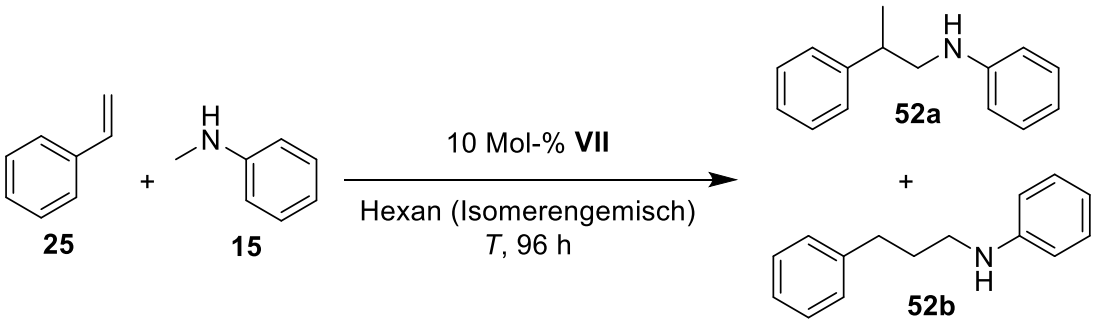

| Nr. | Hersteller $Ti(NMe_2)_4$ | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | Acros Organics | 76 | 4:96 |
| 2 | Sigma-Aldrich | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), **122** (0.4 mmol, 105 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Während das von Acros Organics in einer dunkelbraunen Glasflasche gelieferte $Ti(NMe_2)_4$ die Reaktion mit der bekannten Ausbeute und Selektivität katalysierte (Reinheit gemäß Acros Organics: 99.99 % trace metal basis), erwies sich der von Sigma-Aldrich in einer klaren Glasampulle gelieferte Präkatalysator als völlig inaktiv, trotz der von Sigma-Aldrich angegebenen, höheren Reinheit von 99.999 % trace metal basis. Fortan wurden die Studien nur noch mit der von Acros Organics erhaltenen Ti-Verbindung durchgeführt.

Nach erfolgreicher Synthese des 1:2-Komplexes **VII** aus $Ti(NMe_2)_4$ und Ligandenvorstufe **122** (s. 5.2.3) wurde dieser dann im Folgenden als Feststoff in Optimierungsstudien eingesetzt. Da bei einer Reaktionstemperatur von 140 °C schon eine gute Ausbeute an **52b** erreicht wurde, sollte zunächst untersucht werden, ob eine Verminderung der Temperatur sowohl einen Einfluss auf die Ausbeute als auch die Selektivität der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) zur Folge hatte (Tabelle 53).

**Tabelle 53**: Temperaturstudie der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) unter Katalyse von **VII**.

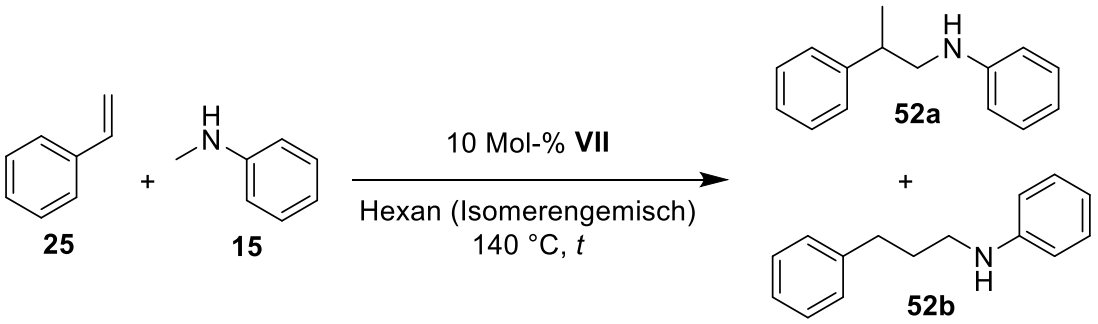



| Nr. | *T* [°C] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | 80 | 8 | 4:96 |
| 2 | 100 | 59 | 4:96 |
| 3 | 105 | 63 | 4:96 |
| 4 | 120 | 73 | 5:95 |
| 5 | 140 | 83 | 4:96 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), **VII** (0.2 mmol, 131 mg, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), *T*, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Wie aus Tabelle 53 deutlich hervorgeht, läuft die Reaktion bei einer Temperatur von unter 100 °C kaum ab (Tabelle 53, Einträge 1 und 2), jedoch werden schon moderate bis gute Ausbeuten auch in einem Temperaturbereich von 100 °C bis 105 °C erreicht (Tabelle 53, Einträge 3-5). Interessanterweise hatte die Wahl der Reaktionstemperatur keinerlei Einfluss auf die Selektivität, es konnte in allen Versuchen stets nur das lineare Produkt **52b** isoliert werden, die per GC bestimmten Verhältnisse bestätigten diese hohe Regioselektivität (5:95 bzw. 4:96). Mit dem als Feststoff eingesetzten, definierten Komplex **VII** konnte unter den Standardparametern (140 °C, 96 h, verschlossenes Schlenkrohr) **52b** mit einer hervorragenden Ausbeute von 83 % rein isoliert werden (Tabelle 53, Eintrag 5). Da nach dieser Reaktionszeit bereits eine sehr gute Ausbeute an **52b** erhalten worden ist, wurde in einer sich anschließenden Studie weiter untersucht, ob eine Verkürzung der Reaktionsdauer bei gleichbleibend guter Ausbeute möglich ist bzw. ob ein Einfluss auf die entsprechende Selektivität zu beobachten ist (Tabelle 54).

**Tabelle 54**: Reaktionszeitstudie der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) unter Katalyse von **VII**.

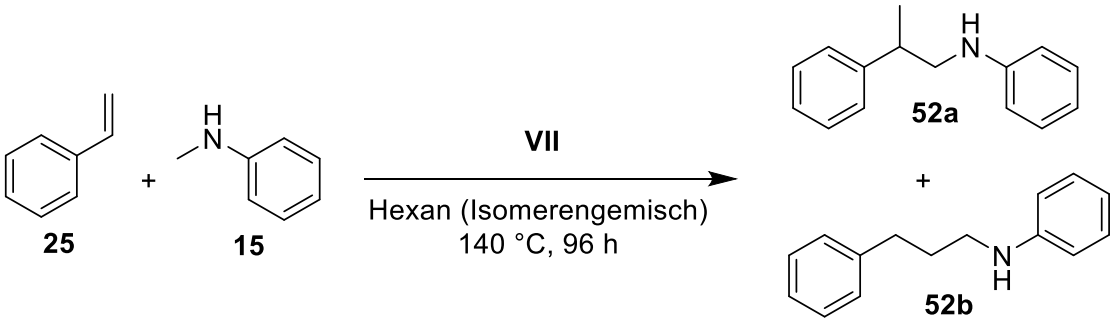



| Nr. | *t* [h] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | 18 | 63 | 7:93 |
| 2 | 24 | 78 | 7:93 |
| 3 | 48 | 77 | 5:95 |
| 4 | 72 | 76 | 6:94 |
| 5 | 96 | 83 | 4:96 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), **VII** (0.2 mmol, 131 mg, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, *t*. Ausbeute an isoliertem Produkt **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Bereits nach 18 Stunden konnte die Reaktion zwischen Styrol (**25**) und *N*-Methylanilin (**15**) mit einer guten Ausbeute an **52b** (63 %, Tabelle 54, Eintrag 1) beendet werden. Allerdings war, gemäß der GC-Analyse, die Selektivität nicht so hoch, wie nach den entsprechenden 96 Stunden Reaktionszeit (Tabelle 54, Eintrag 5). Eine Verlängerung der Zeit auf 24, 48 oder gar 72 Stunden steigerte die Ausbeute und führte dann auch wieder zu einer Verbesserung der Selektivität auf 6:94 bzw. 5:95 (Tabelle 54, Einträge 3 und 4). Eine weitere Optimierung der Reaktion sollte schließlich noch dahingehend erfolgen, ob eine Verringerung der Menge an eingesetztem Katalysator möglich wäre (Tabelle 55).

**Tabelle 55**: Überprüfung der an **VII** in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) eingesetzten Katalysatormenge.



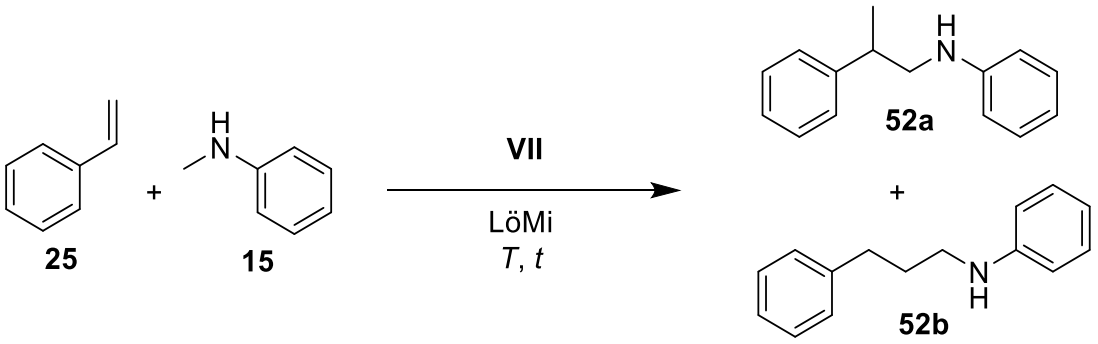

| Nr. | **VII** [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 14 | 5:95 |
| 2 | 4 | 41 | 6:94 |
| 3 | 6 | 78 | 6:94 |
| 4 | 8 | 79 | 6:94 |
| 5 | 10 | 83 | 4:96 |
| 6 | 10[c] | 74 | 7:93 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), **VII** (*x* Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Styrol als Lösungsmittel.

Bereits 2 Mol-% an Komplex **VII** waren ausreichend um **52b** mit einer Ausbeute von 14 % nach Säulenchromatographie zu erhalten (Tabelle 55, Eintrag 1). Eine Verdoppelung der Katalysatorkonzentration äußerte sich dann bereits in einer deutliche Umsatzsteigerung auf 41 % an **52b** und eine Verdreifachung führte sodann sogar zu einer guten Ausbeute (Tabelle 55, Einträge 2 und 3). Mit 8 Mol-% an **VII** wurde dann fast die bereits bekannte Ausbeute erreicht (Tabelle 55, Eintrag 4). Eine Konzentrationserhöhung des Alkens hingegen führte zu keiner merklichen Umsatzsteigerung (Tabelle 55, Eintrag 6) und auch die Selektivitäten ließen sich nicht durch eine Veränderung der Menge an eingesetztem Katalysator beeinflussen, sondern blieben stets stark ausgeprägt zu Gunsten des linearen Produktes **52b** (7:93 bis 4:96). Schließlich wurden in einer letzten Optimierungsstudie alle, die Reaktion beeinflussenden Parameter, d. h. Reaktionstemperatur, Reaktions-

zeit und Katalysatorkonzentration, näher untersucht (Tabelle 56). Auch wurde betrachtet, ob sich bei diesem Katalysatorsystem, ähnlich wie bei 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe eine Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktivität erkennen ließ (s. Kapitel „3. Vorversuche“).

**Tabelle 56**: Optimierung der beeinflussbaren Reaktionsparameter der in Gegenwart von **VII** ablaufenden intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Sytrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**).




| Nr. | **VII** [Mol-%] | LöMi | *T* [°C] | *t* [h] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | Hexan[c] | 140 | 24 | 74 | 6:94 |
| 2 | 5 | Hexan[c] | 140 | 24 | 79 | 6:94 |
| 3 | 5 | Hexan[c] | 140 | 96 | 81 | 6:94 |
| 4 | 5 | Hexan[c] | 120 | 24 | 63 | 5:95 |
| 5 | 5 | Hexan[c] | 120 | 96 | 64 | 5:95 |
| 6 | 6 | Hexan[c] | 120 | 96 | 69 | 5:95 |
| 7 | 5 | Toluol | 140 | 96 | 79 | 7:93 |
| 8 | 5 | Styrol | 140 | 96 | 80 | 7:93 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), **VII** (0.12 mmol, 79 mg, 6 Mol-% oder 0.1 mmol, 66 mg, 5 Mol-%), LöMi (1.0 mL), *T*, *t*. Ausbeute an isoliertem Produkt **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Hexan als Isomerengemisch eingesetzt.

Da mit einer Katalysatorkonzentration von 6 Mol-% (s. Tabelle 56, Eintrag 3) nach 96 Stunden eine fast annähernd so hohe Ausbeute erreicht worden war wie unter Verwendung von 10 Mol-%, wurden nun sowohl 6 als auch 5 Mol-% in jeweils einem 24 Stunden-Versuch eingesetzt (Tabelle 56, Einträge 1 und 2): So wurde nach 24 Stunden mit 5 Mol-% Katalysator eine fast genauso hohe Ausbeute von 79 % an **52b** erreicht, wie in dem entsprechenden, 96 Stunden

dauernden Versuch (Tabelle 56, Eintrag 3). Eine Verringerung der Reaktionstemperatur auf 120 °C hatte hingegen sowohl nach 24 Stunden als auch nach 96 Stunden Reaktionszeit einen drastischeren Einfluss auf den entsprechenden Umsatz (Tabelle 56, Einträge 4 und 5). Eine gleichzeitige Erhöhung der Komplexkonzentration auf 6 Mol-% führte wiederum auch nicht zu der erhofften, sehr guten Ausbeute (Tabelle 56, Eintrag 6) und auch der Einsatz von Toluol, wahlweise von Styrol als Lösungsmittel konnte die Ausbeute an **52b** nach Säulenchromatographie (Tabelle 56, Einträge 7 und 8) nicht merklich steigern. In allen Fällen blieb die hervorragende Regioselektivität zu Gunsten des linearen Produktes **52b** bewahrt. Folglich sollten zunächst alle weiteren Versuche unter den optimierten Reaktionsbedingungen, 5 Mol-% **VII**, 140 °C und 24 h, durchgeführt werden. Um die hohe Selektivität dieses Katalysatorsystems darzustellen sei in Abb. 33 ein für diese Reaktionen repräsentatives Gaschromatogramm (Tabelle 56, Eintrag 3) dargestellt:

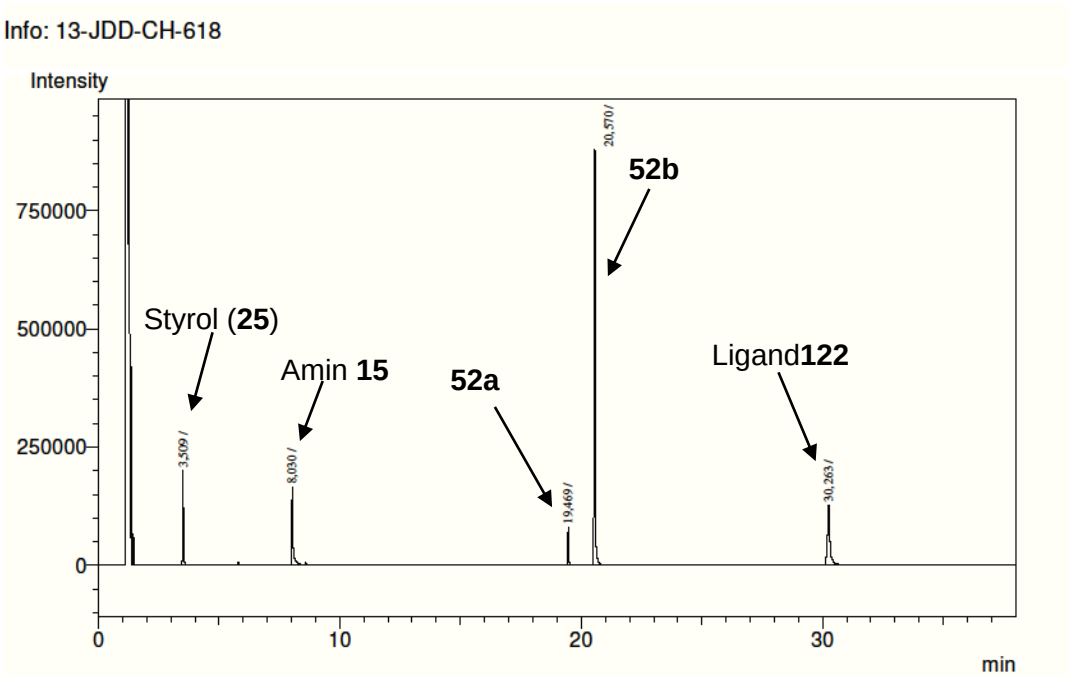
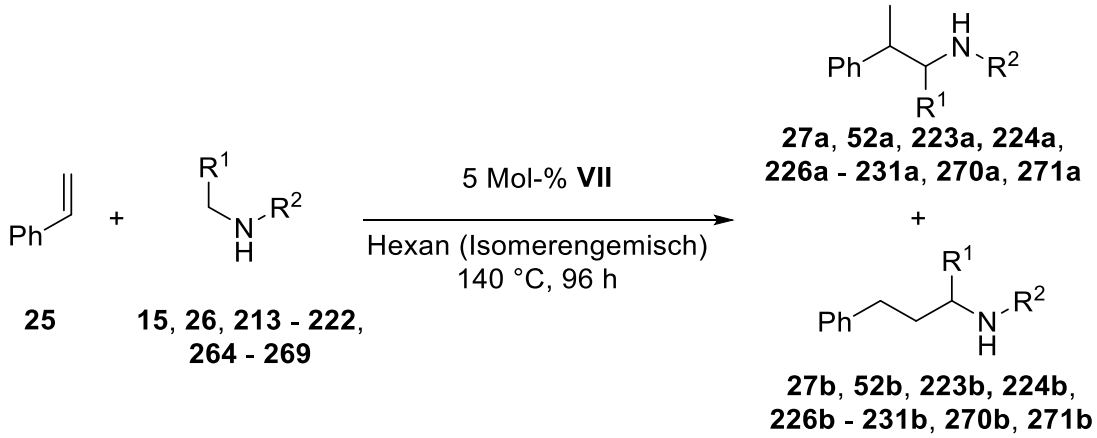



**Abb. 33**: Repräsentatives Gaschromatogramm des Versuchs aus Tabelle 56, Eintrag 3.

Im Folgenden wurde zunächst die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit verschiedenen *N*-arylierten sekundären Aminen näher

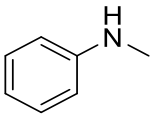
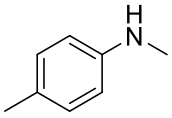
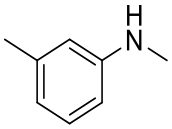
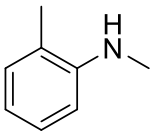
untersucht (Tabelle 57). Um eine Abhängigkeit der Reaktivität der Reaktion nur von den eingesetzten Substraten und nicht von den Reaktionsparametern untersuchen zu können, wurden die Versuche stets mit den unterschiedlichen Edukten sowohl bei 24 Stunden als auch bei 96 Stunden durchgeführt.

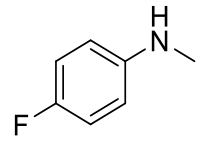
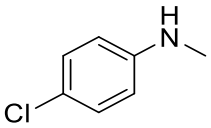
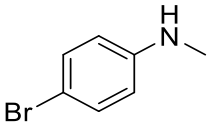
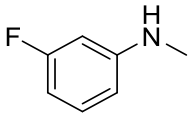
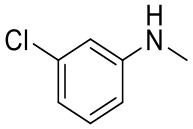
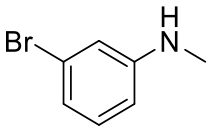
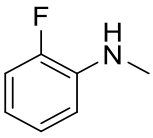
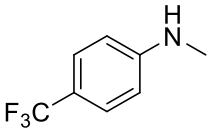
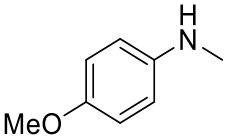
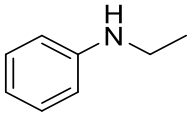
**Tabelle 57**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit verschiedenen, *N*-arylierten sekundären Aminen.

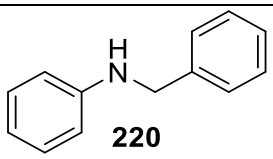
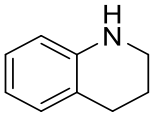
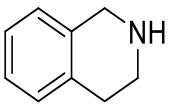
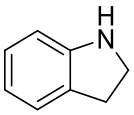



**25** **15**, **26**, **213 - 222**, **264 - 269**

**27a**, **52a**, **223a, 224a**, **226a - 231a**, **270a**, **271a** + **27b**, **52b**, **223b, 224b**, **226b - 231b**, **270b**, **271b**

| Nr. | Amin | *t* [h] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a/b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **15** | 24 | 79 (**52b**) | 6:94 |
| 2 | | 96 | 81 (**52b**) | 6:94 |
| 3 |  **213** | 24 | 71 (**223b**) | 6:94 |
| 4 | | 96 | 73 (**223b**) | 5:95 |
| 5 |  **214** | 24 | 73 (**224b**) | 5:95 |
| 6 | | 96 | 74 (**224b**) | 5:95 |
| 7 |  **215** | 24 | - | - |
| 8 | | 96 | - | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 9 |  **216** | 24 | 68 (**226b**) | 6:94 |
| 10 | | 96 | 72 (**226b**) | 6:94 |
| 11 |  **217** | 24 | 28 (**227b**) | 7:93 |
| 12 | | 96 | 31 (**227b**) | 6:94 |
| 13 |  **264** | 24 | - | - |
| 14 | | 96 | - | - |
| 15 |  **265** | 24 | 31 (**270b**) | 7:93 |
| 16 | | 96 | 38 (**270b**) | 7:93 |
| 17 |  **266** | 24 | - | - |
| 18 | | 96 | - | - |
| 19 |  **267** | 24 | 19 (**271b**) | 7:93 |
| 20 | | 96 | 23 (**271b**) | 5:95 |
| 21 |  **268** | 24 | - | - |
| 22 | | 96 | - | - |
| 23 |  **218** | 24 | - | - |
| 24 | | 96 | - | - |
| 25 |  **26** | 24 | 63 (**27b**) | 5:95 |
| 26 | | 96 | 74 (**27b**) | 5:95 |
| 27 |  **219** | 24 | 18 (**228b**) | 1:99 |
| 28 | | 96 | 24 (**228b**) | 1:99 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 29 |  | 24 | 61 (**230b**) | 5:95 |
| 30 | **220** | 96 | 65 (**230b**) | 5:95 |
| 31 |  | 24 | 27 (**231b**) | 1:99 |
| 32 | **221** | 96 | 31 (**231b**) | 1:99 |
| 33 |  | 24 | - | - |
| 34 | **222** | 96 | <1 (**272b**) | 1:99 |
| 35 |  | 24 | - | - |
| 36 | **269** | 96 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), **VII** (0.1 mmol, 66 mg, 5 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, *t*. Ausbeute an isoliertem Produkt **b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Wie die Ergebnisse der Tabelle 57 zeigen, erwies sich der Katalysator **VII** als durch die Größe des eingesetzten Amins in seiner Reaktivität beeinflussbar (Tabelle 57, Einträge 3-8): Sowohl das *para*- als auch das *meta*-methyl-substituierte *N*-Methylanilin **213** bzw. **214** reagierten mit guten Ausbeuten selektiv zu den linearen Produkten **223b** und **224b**, während hingegen das entsprechend sterisch anspruchsvollere, *ortho*-substituierte Amin **215** keinerlei Reaktivität, auch nach 96 Stunden Reaktionszeit, aufwies. In weiteren Versuchen wurde dann die Halogensubstitution am Aromaten des Amins näher betrachtet (Tabelle 57, Einträge 9-22): Während *para*-Fluor-*N*-Methylanilin (**216**) noch mit guten Ausbeuten und mit einer sehr guten Regioselektivität die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) einging, zeigte sich das *para*-Chlor-*N*-Methylanilin (**217**) als deutlich inaktiver, wenngleich auch die Selektivität weiterhin zu Gunsten von **227b** ausfiel. Obwohl das *para*-bromierte Amin **264** keinerlei Umsatz hin zu den Produkten zeigte, reagierte hingegen die *meta*-Brom Verbindung **267** mit einer moderaten Ausbeute und hohen Selektivität hin zu dem linearen Produkt **271b**. Auch das *meta*-Fluor-*N*-Methylanilin (**265**) ließ sich entsprechend umsetzen, einzig das *meta*-chlorierte Edukt **266** erwies sich als inaktiv. Wie auch schon im Fall der Alkylsubstitution wurde eine *ortho*-Substitution durch

ein Halogen am Amin **268** nicht toleriert. Allgemein zeigen diese Ergebnisse jedoch die Verwendbarkeit halogenierter Amine in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung unter Katalyse des Komplexes **VII**, die auf Grund der Substitution eine weitere Funktionalisierung möglich machen.[108] Das stark elektronenarme Anilin **218** (Tabelle 57, Einträge 23 und 24) zeigte sowohl nach 24 Stunden als auch nach 96 Stunden Reaktionslaufzeit keinerlei Umsatz, sondern es konnten nach GC-Analyse nur Zersetzungsprodukte festgestellt werden (s. Abb. 34).

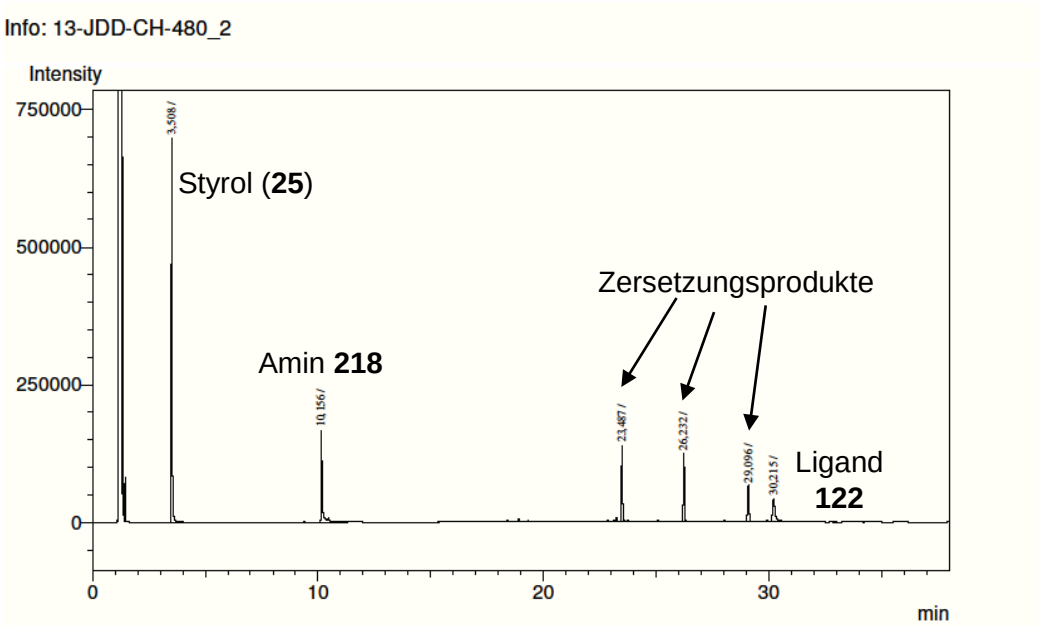
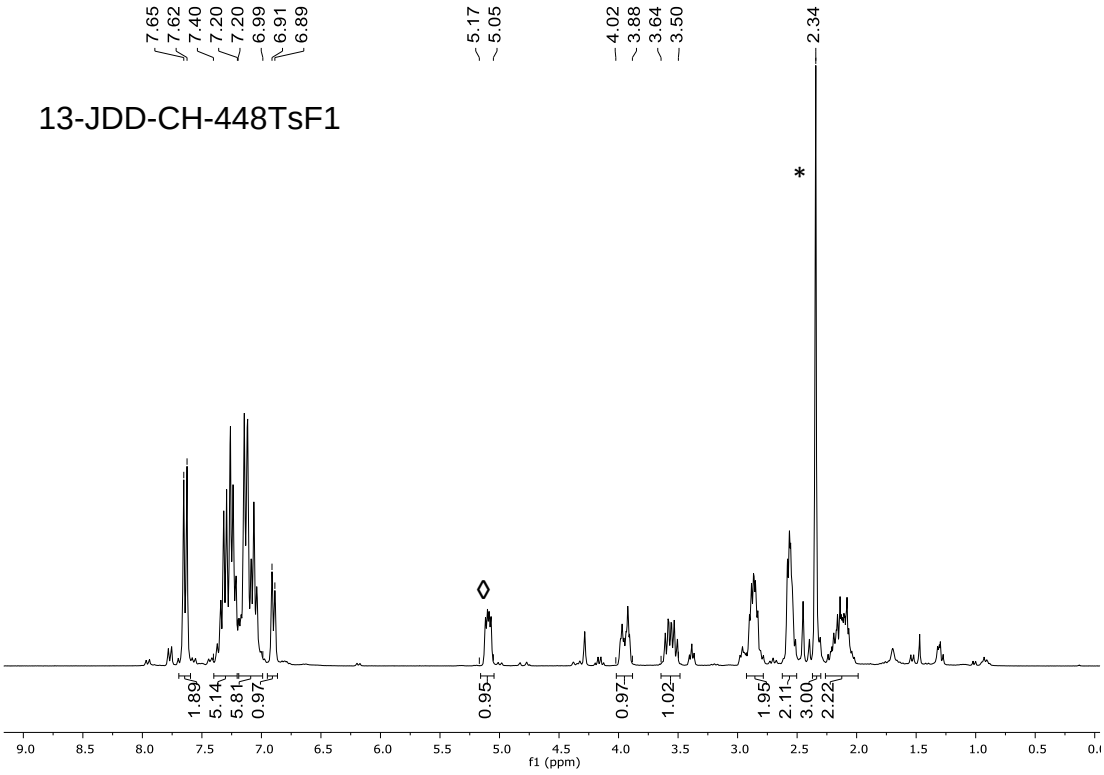



**Abb. 34**: GC-Analyse des Reaktionsgemisches von **218** und **25** nach 96 Stunden Reaktionszeit und 140 °C Reaktionstemperatur.

Das elektronenreiche *para*-methoxysubstituierte Amin **26** hingegen konnte erfolgreich mit guten Ausbeuten (63 % bzw. 74 %) mit Alken **25** in einer intermolekularen Hydroaminoalkylierung selektiv zu dem linearen Produkt **27b** umgesetzt werden. Wie auch schon in Kapitel 5.3 erwähnt, stellt das erhaltene Produkt eine aus synthetischer Sicht interessante Verbindung dar, da die oxidativ abspaltbare PMP-Gruppe einen Zugang zu dem entsprechenden primären Amin ermöglicht.[107]

Obschon *N*-Ethylanilin (**219**) mit einer schlechten Ausbeute, dafür aber mit einer hervorragenden Regioselektivität von 1:99 das lineare

Hydroaminoalkylierungsprodukt lieferte (Tabelle 57, Einträge 27 und 28), konnte das *N*-benzylsubstituierte Anilin **220** mit einer guten Ausbeute zum linearen Produkt **230b** umgesetzt werden. Die höhere Reaktivität lässt sich hier durch die leichtere Aktivierung der benzylischen C-H-Bindung erklären. Erstmalig konnte sodann auch 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (**221**) mit moderaten Ausbeuten und sehr guten Regioselektivitäten zu dem linearen Produkt **231b** umgesetzt werden (Tabelle 57, Einträge 31 und 32), wobei Indolin (**269**) wiederum keinerlei Reaktvität in dieser zeigte (Tabelle 57, Einträge 35 und 36). Im Falle des 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolins (**222**) hingegen konnte nach 96 Stunden Reaktionslaufzeit, Überführung des Produktes in das Tosylamid und abschließender säulenchromatographischer Aufreinigung tatsächlich ein gelbes Öl (ca. 4 mg) erhalten werden, das folgendes $^{1}$H NMR-Spektrum aufwies (Abb. 35).



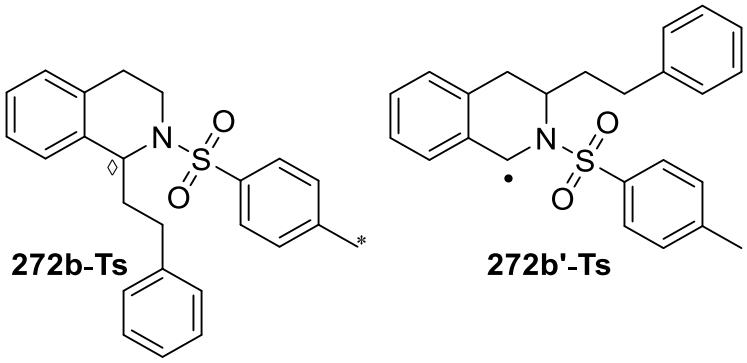
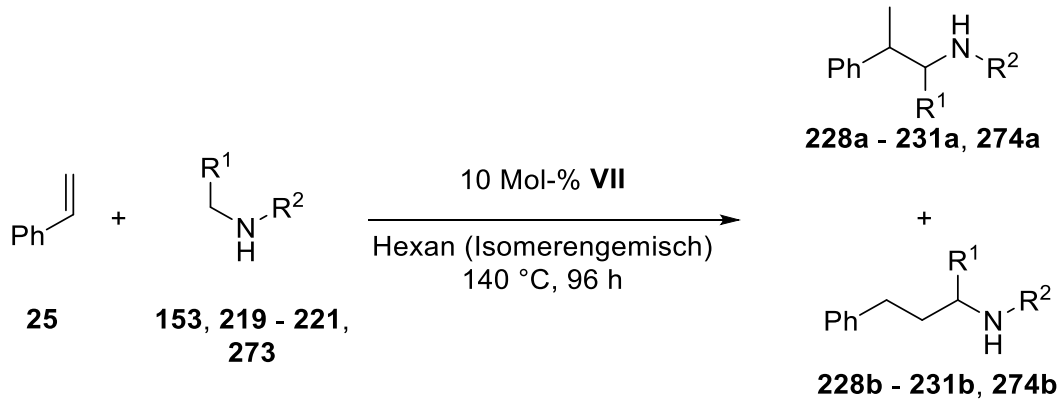



**Abb. 35**: $^{1}$H NMR Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$) der nach Säulenchromatographie erhaltenen Fraktion der Reaktion aus Tabelle 57, Eintrag 34, sowie die beiden möglichen Isomere.

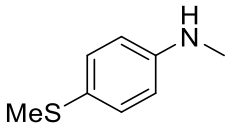
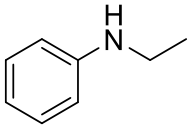
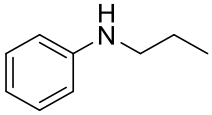
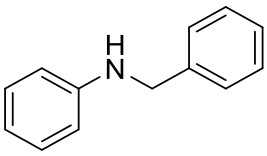
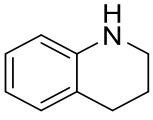
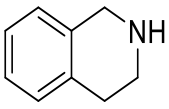
Auch wenn auf Grund der geringen Probenmenge nur die Aufnahme eines $^{1}$H NMR Spektrums (300 MHz) gelang, so spricht diese doch eindeutig für die Bildung von **272b**-**Ts**: So ist neben den aromatischen Protonen bei $\delta$ = 6.89-7.65 ppm weiter Hochfeld verschoben, bei $\delta$ = 5.05-5.17 ppm, ein Multiplett mit einem Integral von ca. 1 zu erkennen, das auf Grund dieser Verschiebung dem mit „◊“ markierten Proton in Abb. 35 entspricht. Weiter im Hochfeld sind dann die $CH_2$-Protonen des Tetrahydroisochinolins sowie der Phenylethyleinheit zu finden. Auch die Methylgruppe des Tosylamids (H-*) ist bei einer Verschiebung von $\delta$ = 2.34 ppm zu erkennen. Die Bildung von **272b**‘-**Ts** kann ausgeschlossen werden, da ansonsten im $^{1}$H NMR Spektrum für die mit „●“ gekennzeichneten diastereotopen Protonen zwei ins Tieffeld (zwischen $\delta$ = 4-5 ppm) verschobene Dubletts mit je einem Integral von 1 H und einer $^{2}J$-Kopplungskonstante zu erwarten gewesen wären. Bei einer Messfrequenz von 300 MHz ist es jedoch nicht auszuschließen, dass diese beiden Dubletts nicht aufgespalten werden, sondern nur ein Multiplett à 2 Protonen beobachtbar wäre.

In der sich nun anschließenden Studie wurde versucht, in Gegenwart einer erhöhten Konzentration an Komplex **VII** die Substrate, wie 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**222**) umzusetzen, die in Tabelle 57 nur schlechte bis moderate Ausbeuten lieferten (Tabelle 58).

**Tabelle 58**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit verschiedenen, *N*-arylierten sekundären Aminen in Gegenwart erhöhter Katalysatorkonzentration.




**25** | **153**, **219 - 221**, **273** | **228a - 231a**, **274a** + **228b - 231b**, **274b**

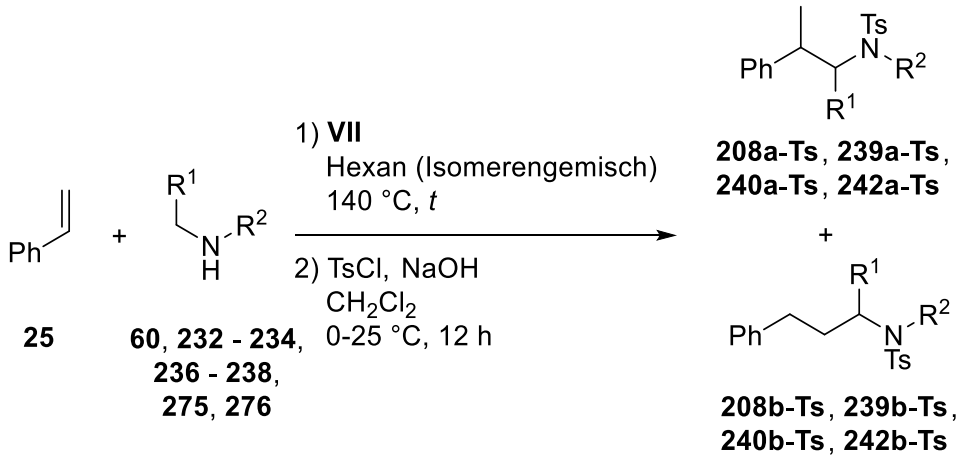
| Nr. | Amin | *t* [h] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **273** | 24 | 31 (**274b**) | 5:95 |
| 2 | | 96 | 46 (**274b**) | 6:94 |
| 3 |  **219** | 24 | 31 (**228b**) | 1:99 |
| 4 | | 96 | 33 (**228b**) | 1:99 |
| 5 |  **153** | 24 | 14 (**229b**) | 1:99 |
| 6 | | 96 | 17 (**229b**) | 1:99 |
| 7 |  **220** | 24 | 83 (**230b**) | 5:95 |
| 8 | | 96 | 87 (**230b**) | 5:95 |
| 9 |  **221** | 24 | 35 (**231b**) | 1:99 |
| 10 | | 96 | 39 (**231b**) | 1:99 |
| 11 |  **222** | 24 | - | - |
| 12 | | 96 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), **VII** (0.2 mmol, 131 mg, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, *t*. Ausbeute an isoliertem Produkt **b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

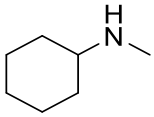
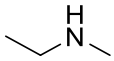
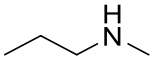
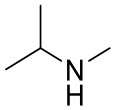
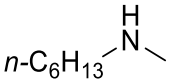
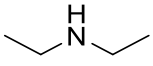
Unter den modifizierten Bedingungen wurde auch das Thioether-substituierte *N*-Methylanilin **273** erfolgreich zum Hydroaminoalkylierungsprodukt **274b** in Ausbeuten von 31 bzw. 46 % selektiv umgesetzt (Tabelle 58, Einträge 1 und 2). Unter Einsatz von 10 Mol-% **VII** konnte auch der Umsatz der Reaktion zwischen *N*-Ethylanilin (**219**) und Styrol (**25**) auf ein moderates Niveau verbessert werden, wobei die Selektivität bei 1:99 zu Gunsten des linearen Produktes blieb (Tabelle 58, Einträge 3 und 4). Die sterische Beeinflussbarkeit der Reaktivität des Katalysators **VII** machte sich dann wieder in der Reaktion mit *N*-Propylanilin (**153**) bemerkbar, denn das entsprechende Produkt **229b** konnte hierbei lediglich mit schlechten Ausbeuten von 14 bzw. 17 % erhalten werden (Tabelle 58, Einträge 5 und 6). Für die Umsetzung mit *N*-Phenyl-benzylamin (**220**) hingegen gelang in Gegenwart der 10 Mol-% **VII** eine deutliche Umsatzsteigerung, was nach den Ergebnissen aus Tabelle 57, Einträge 29 und 30, auch zu erwarten war (Tabelle 58, Eintrag 7 und 8). Während wiederum das 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (**221**) das erwartete Hydroaminoalkylierungsprodukt **231b** hoch selektiv und nun mit einer moderaten Ausbeute lieferte (Tabelle 58, Einträge 9 und 10), gelang eine erfolgreiche Umsetzung des Tetrahydroisochinolins **222** trotz der erhöhten Katalysatorkonzentration nicht (Tabelle 58, Einträge 11 und 12).

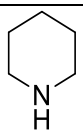
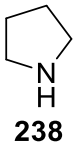
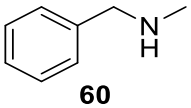
Da sich Komplex **II** bereits als wirkungsvoller Katalysator für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen mit Dialkylaminen erwiesen hatte, sollte nun die Ti-Verbindung **VII** entsprechend auch getestet werden (Tabelle 59).

**Tabelle 59**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit verschiedenen Dialkylaminen.




**25** **60**, **232 - 234**, **236 - 238**, **275**, **276**

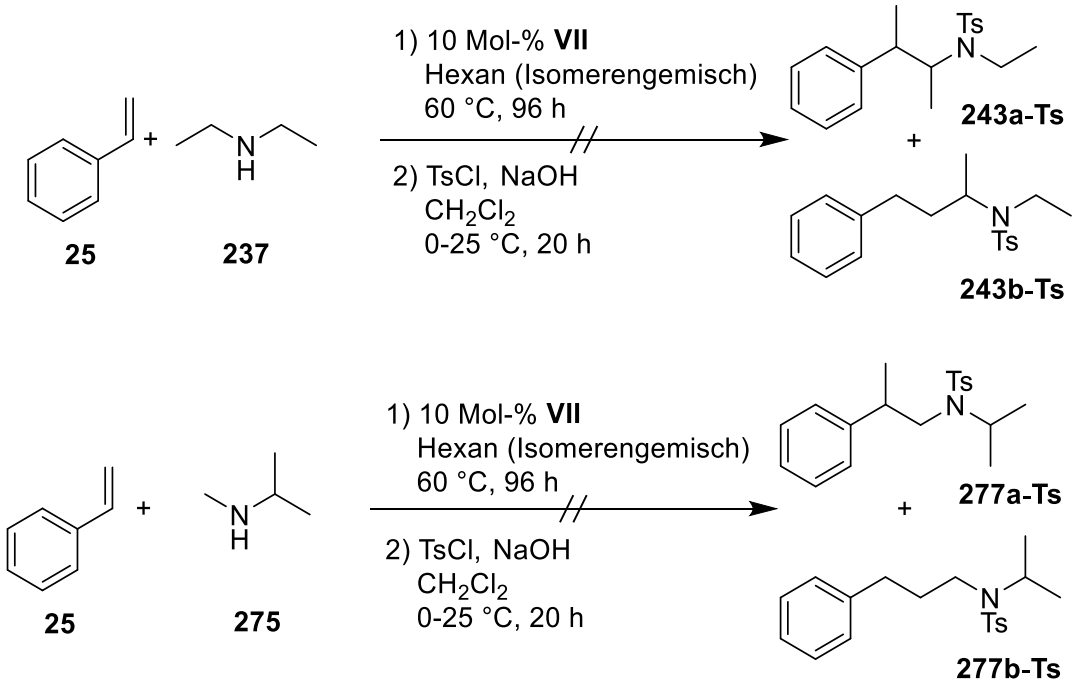
| Nr. | Amin | **VII** [Mol-%] | *t* [h] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a/b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | 5 | 24 | 41 (**239b-Ts**) | 5:95 |
| 2 |  | 5 | 96 | 44 (**239b-Ts**) | 5:95 |
| 3 | **232** | 10 | 24 | 59 (**239b-Ts**) | 4:96 |
| 4 | | 10 | 96 | 65 (**239b-Ts**) | 4:96 |
| 5 |  | 10 | 24 | - | - |
| 6 | **233** | 10 | 96 | 7 (**240a-Ts** + **240b-Ts**)[c,d] | 21:79 |
| 7 |  | 10 | 24 | - | - |
| 8 | **234** | 10 | 96 | - | - |
| 9 |  | 10 | 24 | - | - |
| 10 | **275** | 10 | 96 | - | - |
| 11 |  | 10 | 24 | 23 (**242a-Ts** + **242b-Ts**)[c,d] | 17:83 |
| 12 | **236** | 10 | 96 | 28 (**242a-Ts** + **242b-Ts**)[c,d] | 15:85 |
| 13 |  | 10 | 24 | - | - |
| 14 | **237** | 10 | 96 | - | - |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 15 |  **276** | 10 | 24 | - | - |
| 16 | | 10 | 96 | - | - |
| 17 |  **238** | 10 | 24 | - | - |
| 18 | | 10 | 96 | - | - |
| 19 |  **60** | 10 | 24 | 57 (**208b**-**Ts**)[e] | 1:99 |
| 20 | | 10 | 96 | 66 (**208b**-**Ts**)[e] | 1:99 |

[a] Reaktionsbedingungen: 1) Amin (2.0 mmol), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), **VII** (0.1 mmol, 66 mg, 5 Mol-% oder 0.2 mmol, 131 mg, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Die Produkte wurden als Tosylamide isoliert. Ausbeute an isoliertem, tosyliertem Produkt **b**-**Ts**. [b] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie. [c] Ausbeute an isolierten, tosylierten Produkten **a**-**Ts** + **b**-**Ts**. [d] Die Reaktion findet ausschließlich an der Methylgruppe des Amins statt. [e] Die Reaktion findet ausschließlich in der Benzylposition des Amins statt.

Da *N*-Methylcyclohexylamin (**232**) in Gegenwart von 5 Mol-% **VII** zwar hoch regioselektiv, dafür aber nur mit einer moderaten Ausbeute das lineare Hydroaminoalkylierungsprodukt **239b**-**Ts** nach Überführung in das entsprechende Tosylamid lieferte (Tabelle 59, Einträge 1 und 2), wurden alle weiteren Experimente mit einer Konzentration von 10 Mol-% an **VII** durchgeführt. So konnte dann **239b**-**Ts** mit einer guten Ausbeute von bis zu 65 % (Tabelle 59, Einträge 3 und 4) erhalten werden. Während die einfachen Dialkylamine **234** und **275** keinerlei Reaktivität in dieser Reaktion zeigten (Tabelle 59, Einträge 7-10), ging **233** immerhin nach 96 Stunden und **236** sowohl nach 24 als auch nach 96 Stunden Reaktionslaufzeit mit jeweils einer schlechten Ausbeute eine, wenn auch nicht so stark ausgeprägte regioselektive Hydroaminoalkylierung mit Styrol (**25**) ein (Tabelle 59, Einträge 5 und 6 sowie 11 und 12). Wie bereits im Falle der Katalyse mit Komplex **II** festgestellt worden ist, reagierten *N*-Methylcyclohexylamin (**232**), *N*-Methylethylamin (**233**) sowie *N*-Hexylmethylamin (**236**) in dieser Reaktion ausschließlich an der Methylgruppe, im Gegensatz zur Umsetzung mit *N*-Benzylmethylamin (**60**), die wiederum ausschließlich, mit guten Ausbeuten und hohen Regioselektivitäten, an der Benzylposition stattfand (Tabelle 59, Einträge 19 und 20). Im Kontrast zur Katalyse mit **II** konnten weder Diethylamin (**237**), Piperidin (**276**) noch Pyrrolidin (**238**) erfolgreich als Edukte für diese

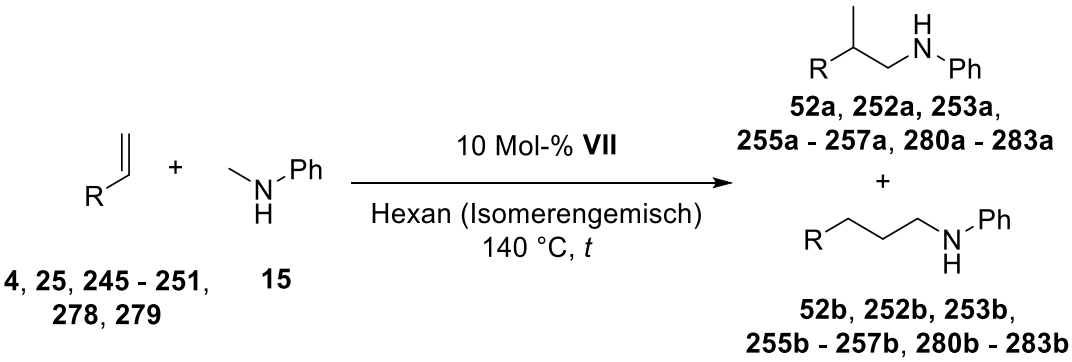
Reaktion eingesetzt werden (s. Tabelle 59, Einträge 13-18). Um zu überprüfen, ob die hohe Reaktionstemperatur von 140 °C evtl. eine zu hohe Anreicherung der Amine **237** und **275** in der Gasphase im Schlenkrohr und damit ein Entziehen dieser Edukte aus dem eigentlichen Reaktionsgemisch verursachte, wurden diese Versuche noch einmal bei einer verminderten Temperatur von 60 °C durchgeführt. Leider konnte nach Beendigung der Reaktionen im GC keinerlei Umsatz beobachtet werden, die Verminderung der Temperatur hatte folglich keinen positiven Effekt auf diese Reaktionen (s. Schema 109).




**Schema 109**: Versuchte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit Diethylamin (**237**) bzw. *N*-Isopropylmethylamin (**275**) unter Einsatz von 10 Mol-% **VII** bei verminderter Reaktionstemperatur von 60 °C.

Ergänzend zu diesen Untersuchungen sollten sich Studien anschließen, in denen wiederum zunächst unterschiedlich substituierte Styrole eingehender betrachtet wurden. Da sich bezogen auf die Reaktivität gezeigt hatte, dass die Ausbeuten bei gleichbleibend guter Regioselektivität in Gegenwart einer erhöhten Konzentration des Katalysators stets besser ausfielen, wurden diese Versuche alle mit 10 Mol-% an **VII** durchgeführt (Tabelle 60).

**Tabelle 60**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung unterschiedlich substituierter Styrole mit *N*-Methylanilin (**15**).

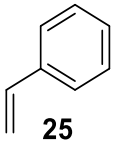
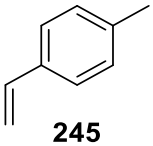
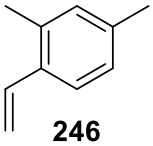
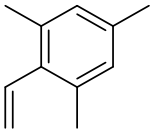
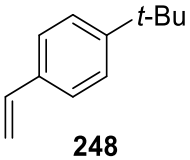


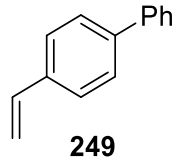
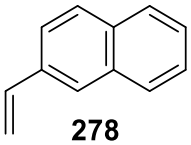
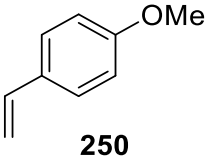
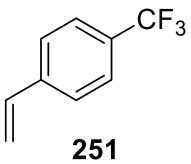
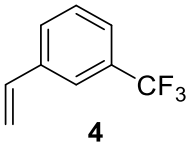
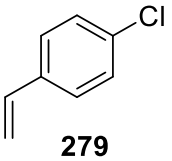

**4**, **25**, **245 - 251**, **278**, **279**

**15**

**52a**, **252a, 253a**, **255a - 257a**, **280a - 283a**

**52b**, **252b, 253b**, **255b - 257b**, **280b - 283b**

| Nr. | Styrol | *t* [h] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a/b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **25** | 24 | 75 (**52b**) | 6:94 |
| 2 | | 96 | 81 (**52b**) | 6:94 |
| 3 |  **245** | 24 | 43 (**252b**) | 9:91 |
| 4 | | 96 | 74 (**252b**) | 9:91 |
| 5 |  **246** | 24 | 27 (**253a** + **253b**)[c] | 32:68 |
| 6 | | 96 | 42 (**253a** + **253b**)[c] | 33:67 |
| 7 |  **247** | 24 | - | - |
| 8 | | 96 | - | - |
| 9 |  **248** | 24 | 43 (**255b**) | 6:94 |
| 10 | | 96 | 77 (**255b**) | 6:94 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 11 |  **249** | 24 | 15 (**256b**) | 4:96 |
| 12 | | 96 | 45 (**256b**) | 4:96 |
| 13 |  **278** | 24 | 32 (**280b**) | 6:94 |
| 14 | | 96 | 64 (**280b**) | 7:93 |
| 15 |  **250** | 24 | 39 (**281a** + **281b**)[c] | 11:89 |
| 16 | | 96 | 67 (**281a** + **281b**)[c] | 11:89 |
| 17 |  **251** | 24 | 28 (**257b**) | 1:99 |
| 18 | | 96 | 69 (**257b**) | 2:98 |
| 19 |  **4** | 24 | 11 (**282b**) | 2:98 |
| 20 | | 96 | 63 (**282b**) | 2:98 |
| 21 |  **279** | 24 | 29 (**283b**) | 4:96 |
| 22 | | 96 | 71 (**283b**) | 4:96 |

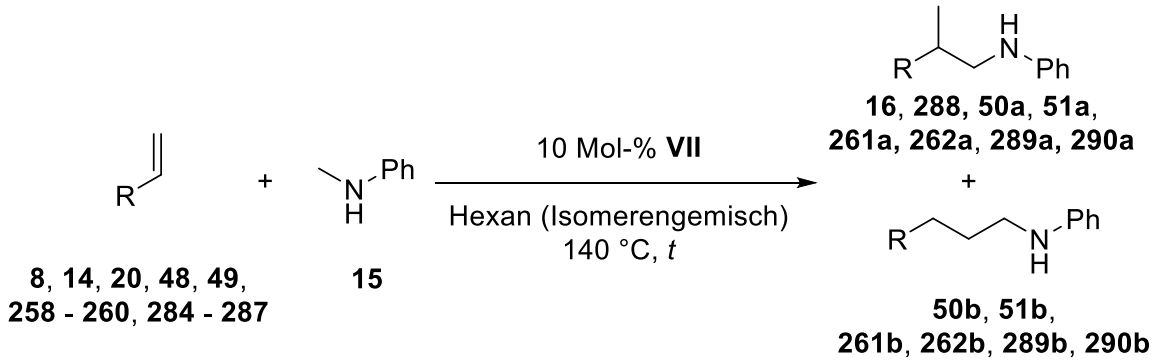
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (3.0 mmol), **VII** (0.2 mmol, 131 mg, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, *t*. Ausbeute an isoliertem Produkt **b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Ausbeute an isolierten Produkten **a** + **b**.

Aus Tabelle 60 geht eindeutig hervor, dass auch in diesen Fällen sowohl Reaktivität als auch Regioselektivität der intermolekularen Hydroaminoalkylierung in Gegenwart von Komplex **VII** stark vom sterischen Anspruch des eingesetzten Styrols abhängig sind (Tabelle 60, Einträge 3-8): So reagierte das *para*-Methylstyrol (**245**) mit guter Ausbeute (74 %) und guter Selektivität (9:91, Tabelle 60, Eintrag 4) zu dem linearen Produkt **252b**, wohingegen *ortho*,*para*-Dimethylstyrol (**246**) die entsprechende Verbindungen **253a** und **253b** nur noch mit einer moderaten Ausbeute (42 %) sowie Regioselektivität (33:67, Tabelle 60, Eintrag 6) lieferte. Ursächlich hierfür ist sicherlich die Insertion des nun ja auch in *ortho*-Position substituierten Styrols in die Titanaaziridin-Bindung (s. Kapitel 1.2, Schema 17). In der Umgebung dieser hoch reaktiven Spezies ist zudem noch der „sperrige“ Ligand **122** eingebunden. Demzufolge kommt es zu keiner ausgeprägteren bevorzugten

Bildung eines Regioisomers, wie im Falle der *para*-substituierten Styrole und auch der Umsatz hin zu den Produkten verringert sich entsprechend. Dementsprechend war es nicht überraschend, dass 2,4,6-Trimethylstyrol (**247**) keinerlei Aktivität in dieser Reaktion aufwies (Tabelle 60, Einträge 7 und 8). Weitere Alkyl- bzw. Arylsubstitutionen sowie die Anellierung eines Phenylrings an das Styrol-Grundgerüst wurden ohne weiteres toleriert (Tabelle 60, Einträge 9-14), wobei die Selektivität stets zu Gunsten des linearen Produktes **b** ausfiel. Sowohl donor- als auch akzeptorfunktionalisierte Styrole konnten mit guten Ausbeuten bei 96 Stunden Reaktionslaufzeit in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung eingesetzt werden (Tabelle 60, Einträge 15-22). Hier zeigte sich ein weiterer Trend bezogen auf die Selektivität: Während nämlich die *para*-Methoxy-Gruppe als Elektronendonor in **250** die Selektivität verringerte (11:89), führten anscheinend Elektronenakzeptoren, wie $CF_3$- oder auch Cl-Substituenten, zu einer signifikanten Verbesserung der Selektivität hin zum linearen Produkt **b** (bis zu 1:99).

Neben den Styrolen sollten noch verschiedene 1-Alkene hinsichtlich ihrer Reaktivität und hinsichtlich der zu erreichenden Selektivität betrachtet werden (Tabelle 61).

**Tabelle 61**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung verschiedener 1-Alkene mit *N*-Methylanilin (**15**).

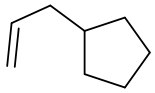
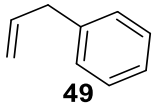
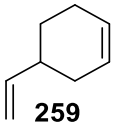
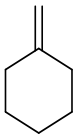
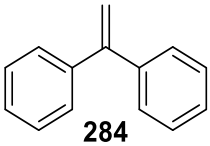
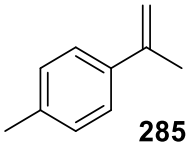
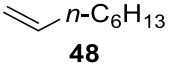
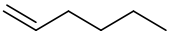


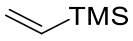

**8**, **14**, **20**, **48**, **49**, **258 - 260**, **284 - 287**

**15**

**16**, **288, 50a**, **51a**, **261a, 262a**, **289a, 290a**

**50b**, **51b**, **261b**, **262b**, **289b**, **290b**

| Nr. | Alken | *t* [h] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a/b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **258** | 24 | 13 (**261a**) | 84:16 |
| 2 | | 96 | 16 (**261a**) | 83:17 |
| 3 |  **49** | 24 | 12 (**51a** + **51b**)[c] | 75:25 |
| 4 | | 96 | 9 (**51a** + **51b**)[c] | 73:27 |
| 5 |  **259** | 24 | 5 (**262a**) | 86:14 |
| 6 | | 96 | 9 (**264a**) | 86:14 |
| 7 |  **260** | 24 | - | - |
| 8 | | 96 | - | - |
| 9 |  **284** | 24 | - | - |
| 10 | | 96 | - | - |
| 11 |  **285** | 24 | - | - |
| 12 | | 96 | - | - |
| 13 | **20** | 24 | - | - |
| 14 | | 96 | - | - |
| 15 | **14** | 24 | 64 (**16**) | - |
| 16 | | 96 | 70 (**16**) | - |
| 17 | **286** | 24 | 96 (**288**) | - |
| 18 | | 96 | 97 (**288**) | - |
| 19 |  **48** | 24 | 51 (**50a** + **50b**)[c] | 87:13 |
| 20 | | 96 | 59 (**50a** + **50b**)[c] | 89:11 |
| 21 |  **8** | 24 | 14 (**289a** + **289b**)[c] | 89:11 |
| 22 | | 96 | 17 (**289a** + **289b**)[c] | 90:10 |

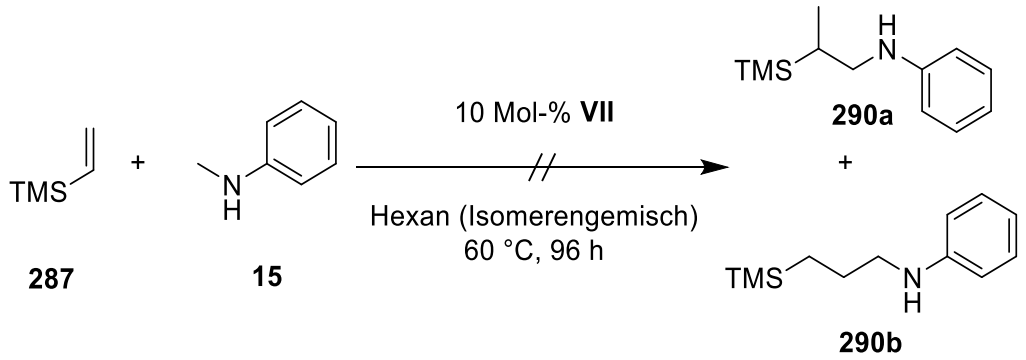
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 23 |  **287** | 24 | 19 (**290b**)[d] | 17:83 |
| 24 | | 96 | 15 (**290b**)[d] | 17:82 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Alken (3.0 mmol), **VII** (0.2 mmol, 131 mg, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, *t*. Ausbeute an isoliertem Produkte **a**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Ausbeute an isolierten Produkten **a** + **b**. [d] Ausbeute an isoliertem Produkt **b**.

Im Kontrast zu den mit der in situ generierten 1:1-Mischung aus $Ti(NMe_2)_4$ und Ligandenvorstufe 2-MeAP-H (**53**) erhaltenen Ergebnissen (s. Kapitel 5.3, Tabelle 51, Einträge 1-6) erwies sich Komplex **VII** als weniger reaktiv für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung primärer Alkene (Tabelle 61, Einträge 1-6). Nichtsdestotrotz war zwar in diesen Fällen eine bevorzugte Bildung des verzweigten Isomers **a** zu beobachten, dennoch gelang es auch das lineare Produkt im Gemisch mit dem verzweigten zu isolieren (Regioselektivitäten von 73:27 bis zu 90:10, Tabelle 61, Einträge 3 und 4, Einträge 19 und 20, Einträge 21 und 22). Auch Methylencyclohexan (**260**), das in Gegenwart von $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**) noch umsetzbar war, zeigte beim Einsatz von Komplex **VII** keinerlei Reaktivität in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung (Tabelle 61, Einträge 7 und 8). Auch 1,1- und 1,2-disubstituierte Alkene, wie 1,1-Diphenylethylen (**284**), das α-Methylstyrol **285** oder aber Cyclohexen (**20**) gingen in Gegenwart des Komplexes **VII** keine intermolekulare Hydroaminoalkylierung mit *N*-Methylanilin (**15**) ein (Tabelle 61, Einträge 9-14). Norbornen (**14**) wie auch Norbonadien (**286**) reagierten hingegen mit guten bis sehr guten Ausbeuten zu den jeweiligen hydroaminoalkylierten Produkten **16** und **288**, wobei in diesen Fällen keine Mehrfachalkylierung des *N*-Methylanilins (**15**) beobachtet werden konnte (s. Kapitel 5.3). Auch schien das Vorhandensein einer weiteren Doppelbindung im Alken **288** die Reaktivität dieser Reaktion maßgeblich zu beeinflussen. Einfache primäre Alkene, wie 1-Octen (**48**), 1-Hexen (**8**) oder Vinyltrimethylsilan (**287**) reagierten in schlechten bis moderaten Ausbeuten zu den Produkten **a** und/oder **b** (Tabelle 61, Einträge 19-24). Bemerkenswert in diesem Zusammenhang, besonders auf das Ergebnis mit 1-Octen (**48**) bezogen, ist die Regioselektivität, die zwar ebenfalls nur sehr mittelmäßig ausfällt, aber immerhin konnte die Bildung einer doch recht bedeutsamen Menge des linearen Produktes **50b** beobachtet werden. Dies ist insbesondere für Ti-Katalysatoren nur selten der Fall.[33] Im

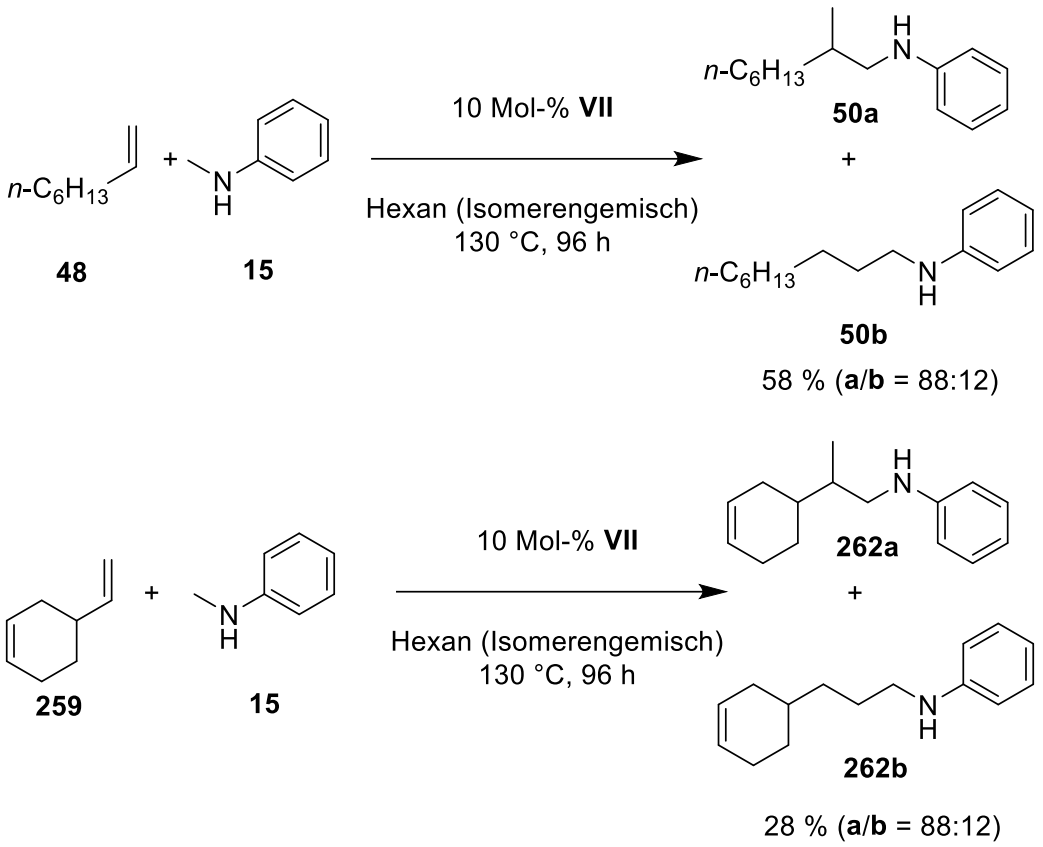
Fall des silylierten Alkens **287** wurde zudem als Hauptprodukt wiederum das lineare Regioisomer **290b** erhalten.

Ähnlich wie oben beschrieben wurde noch einmal untersucht, ob die Reaktionstemperatur von 140 °C die Reaktionen der Alkene inhibierte. So wurde zunächst Vinyltrimethylsilan (**287**) noch einmal mit *N*-Methylanilin (**15**) bei einer Temperatur von 60 °C versucht umzusetzen. Doch auch in diesem Fall bewirkte die Erniedrigung der Reaktionstemperatur keine Steigerung der Ausbeute, im Gegenteil, es wurden nach Abschluss der Reaktion lediglich die Edukte rein isoliert (s. Schema 110).




**Schema 110**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Vinyltrimethylsilan (**287**) mit *N*-Methylanilin (**15**) unter Einsatz von 10 Mol-% **VII** bei verminderter Reaktionstemperatur von 60 °C.

Auch mit 1-Octen (**48**) wie auch 4-Vinylcyclohexen (**259**), die sich beide bislang immer als für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von *N*-Methylanilin (**15**) besonders gut geeignete Substrate gezeigt hatten, wurden entsprechende Versuche bei einer Reaktionstemperatur von 130 °C angestrengt (s. Schema 111).



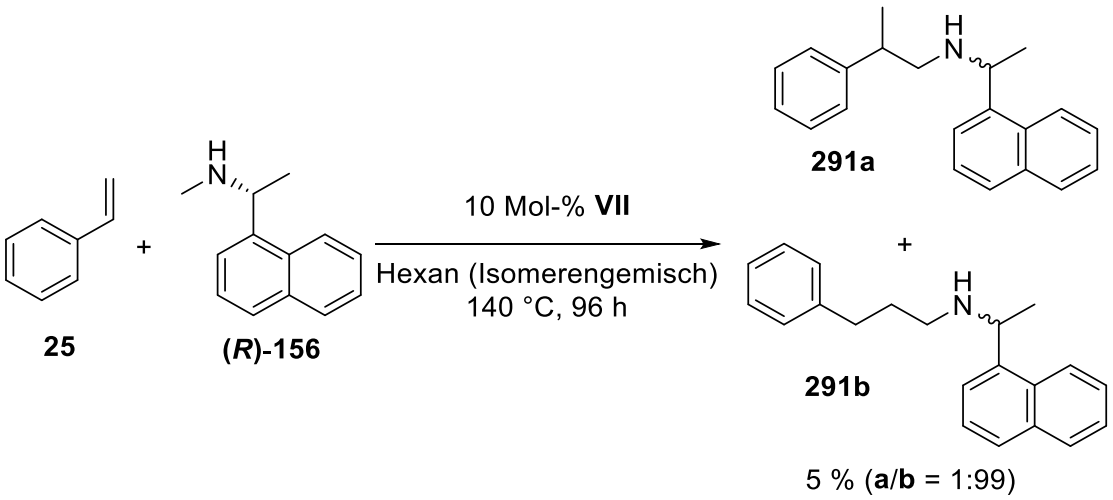

**Schema 111**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) bzw. 4-Vinylcyclohexen (**259**) mit *N*-Methylanilin (**15**) unter Einsatz von 10 Mol-% **VII** bei verminderter Reaktionstemperatur von 130 °C.

Zwar konnte bei dieser Temperatur das Ergebnis für die Umsetzung von 1-Octen (**48**) nicht signifikant verbessert werden, aber die Ausbeute der intermolekularen Hydroaminoalyklierung des Alkens **259** mit dem sekundären Amin **15** konnte so von 9 % (Tabelle 61, Eintrag 6) auf immerhin 28 % Ausbeute an **262a** gesteigert werden, wobei die Regioselektivität zum Vorteil des verzweigten Produktes **262a** gereichte.

In Tabelle 60, Einträge 19 und 20 fällt die erfolgreiche Umsetzung des *meta*-$CF_3$-substituierten Styrols **4** hin zum linearen Produkt **282b** auf. Letzteres ähnelt vom Grundstrukturmotiv her sehr stark dem Arzneistoff Cinacalcet (**1**), dessen einstufige Synthese über die intermolekulare Hydroaminoalkylierung in der Einleitung (s. Kapitel 1.1) bereits vorgestellt worden ist.

Um eine gezielte Synthese von **1** anstreben zu können wurde zunächst versucht, Styrol (**25**) mit dem Amin **(*R*)-156** in einer von Komplex **VII**

katalysierten intermolekularen Hydroaminoalkylierung erfolgreich umzusetzen (s. Schema 112).




**Schema 112**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit Amin **(*R*)-156** zum Aufbau der Grundstruktur des Arzneimittels Cinacalcet (**1**).

Nach Beendigung der Reaktion und säulenchromatographischer Aufarbeitung konnte mit einer Ausbeute von 5 % ein gelbes Öl erhalten werden, dass mit einer Selektivität von 1:99 **291b** enthielt. Es wurde zunächst nicht überprüft, ob es im Zuge der Hydroaminoalkylierung zu einer Racemisierung von **(*R*)-156** kam, so dass die Bindung entsprechend mit „〰“ gekennzeichnet ist. Die Bildung des Produktes **291b** belegt auch das in Abb. 36 dargestellte $^{1}$H NMR-Spektrum.

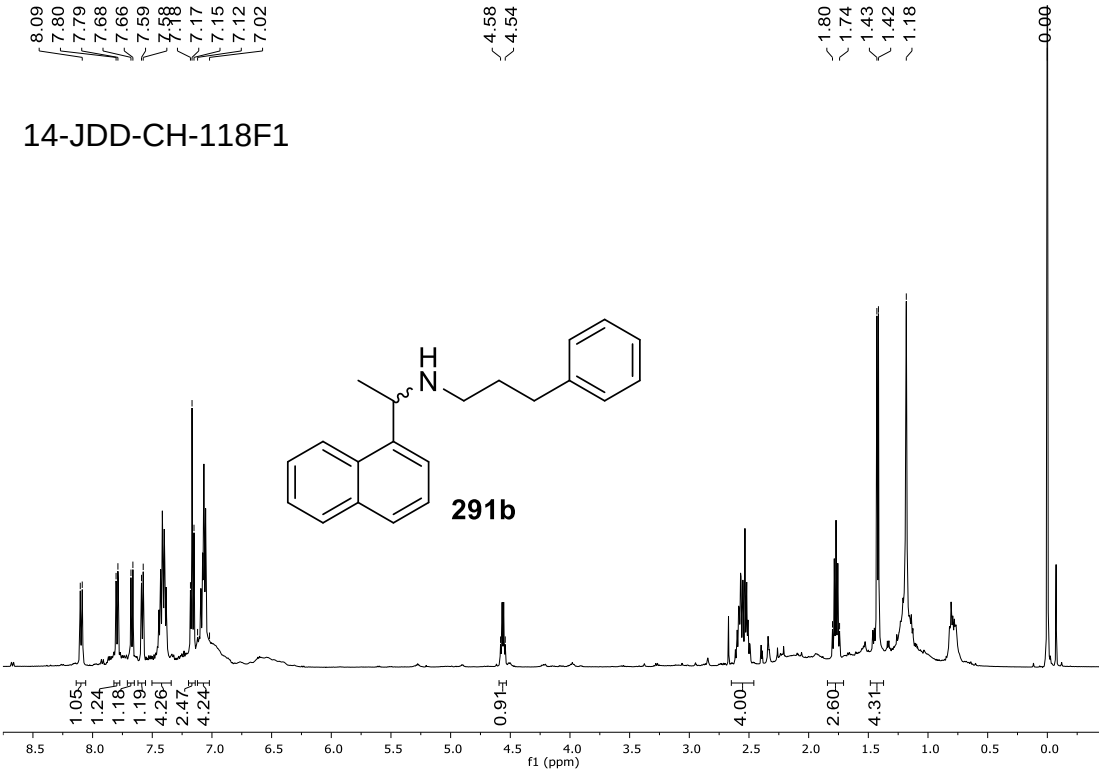
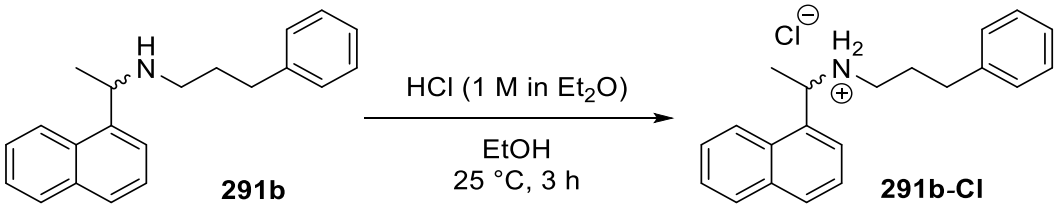



**Abb. 36**: $^{1}$H NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) der Verbindung **291b** nach Säulenchromatographie.

Zwar lassen sich aus dem $^{1}$H NMR Spektrum schon einige Verschiebungen eindeutig Protonen an **291b** zuordnen, wie z. B. das Dublett bei $\delta$ = 1.43 ppm der Methylgruppe, die Signale bei $\delta$ = 1.74 -1.80 ppm sowie bei $\delta$ = 2.46 -2.65 ppm der entstandenen Phenylethyl-Einheit sowie das Quartett bei $\delta$ =4.56 ppm der mit der Methyl-Gruppe koppelnden CH-Einheit. Jedoch fällt insbesondere unter Berücksichtigung der Signalintensitäten auf, dass trotz Aufreinigung das $^{1}$H NMR Spektrums noch Spuren weiterer Substanzen enthielt. Folglich wurde versucht, das gewonnene sekundäre Amin **291b** mit etherischer HCl-Lösung umzusetzen und als Salz auszufällen (Schema 113).[109]




**Schema 113**: Ausfällen der Verbindung **291b** als Salz mit etherischer HCl-Lösung.

Den deutlichen Erfolg dieser Aufreinigungsmethode, die quantitativ **291b-Cl** als farblosen Feststoff erhalten ließ, kann dem $^1$H NMR in Abb. 37 entnommen werden:

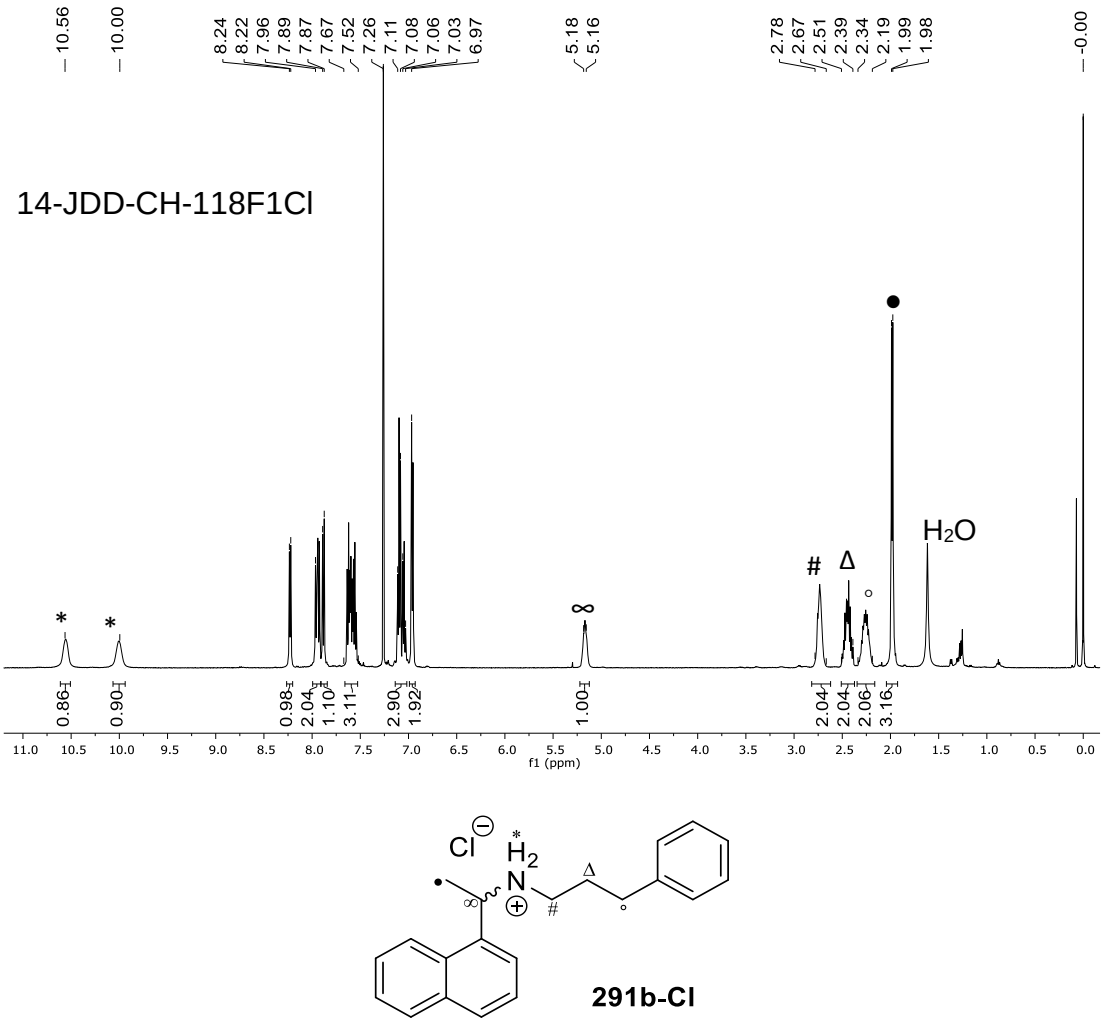
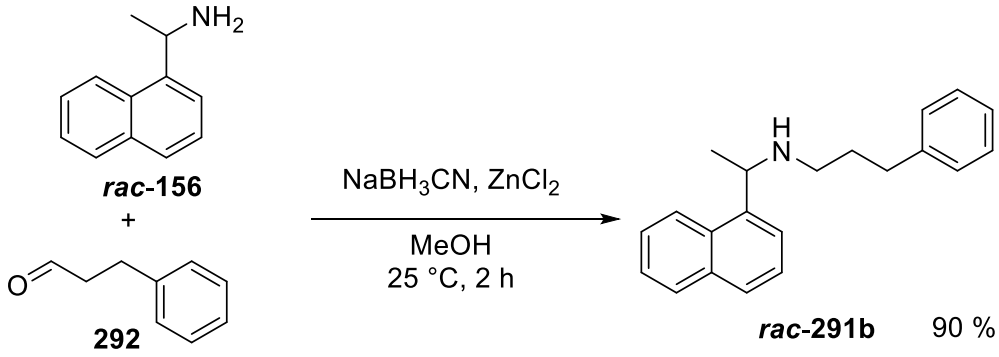



**Abb. 37**: $^1$H NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) des Salzes **291b-Cl**.

Weit im Tieffeld sind in diesem $^1$H NMR Spektrum deutlich zwei breite Singuletts zu je einem Integral von 1 erkennbar ($\delta$ = 10.56 ppm sowie $\delta$ = 10.00 ppm), diese entsprechen den Protonen am Stickstoff. Im aromatischen Bereich sind nun auch deutlich 12, dem Molekül zuzuordnende Protonen auszumachen, bevor ein Multiplett bei $\delta$ = 5.16-5.18 ppm festgestellt werden kann. Dieses Signal entspricht dem „H-∞“ und weist auf Grund der Kopplung nicht nur mit der benachbarten Methyl-Gruppe sondern auch noch mit den $NH_2$-Protonen ein komplexeres Aufspaltungsmuster auf. Im Hochfeld folgen dann zunächst drei als Multiplett deutlich sichtbare Signale zu einem Integral von je 2. Aus den Korrelationsspektren ergibt sich dann die genauere

Zuordnung, denn das mit „#“ gekennzeichnete Signal weist im $^{1}H,^{1}H$-COSY Spektrum eine Kopplung zu den $NH_2$-Protonen auf. Die Protonen der mit „Δ“ gekennzeichneten $CH_2$-Gruppe rufen gemäß $^{1}H,^{13}C$-COSY Spektrum sowie $^{1}H,^{13}C$-HMBC Spektrum das Multiplett bei $\delta$ = 2.39-2.51 ppm hervor, während sich das Signal bei $\delta$ = 2.19-2.34 dann eindeutig durch die mit „◦“ markierte $CH_2$-Gruppe ergibt. Schließlich ist noch deutlich bei $\delta$ = 1.99 ppm ein Dublett zu erkennen, das sich wiederum aus der „●-$CH_3$-Gruppe ergibt.

Um für etwaige weitere, per GC zu verfolgende Screening-Reaktionen eine Referenzubstanz zu haben wurde ***rac*-291b** zudem noch über eine reduktive Aminierung dargestellt (Schema 114).[110]




**Schema 114**: Reduktive Aminierung von 3-Phenylpropionaldehyd (**292**) mit Amin ***rac*-156**.[113]

Hierbei wurde ***rac*-291b** nach destillativer und säulenchromatographischer Aufarbeitung als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 90 % erhalten. Beim Gegenüberstellen der von **291b** und von ***rac*-291b** erhaltenen $^{1}H$ NMR-Spektren wird deutlich, dass die in Schema 112 gezeigte intermolekulare Hydroaminoalkylierung tatsächlich selektiv **291b** lieferte (s. Abb. 38), da die Signalsätze identisch sind.

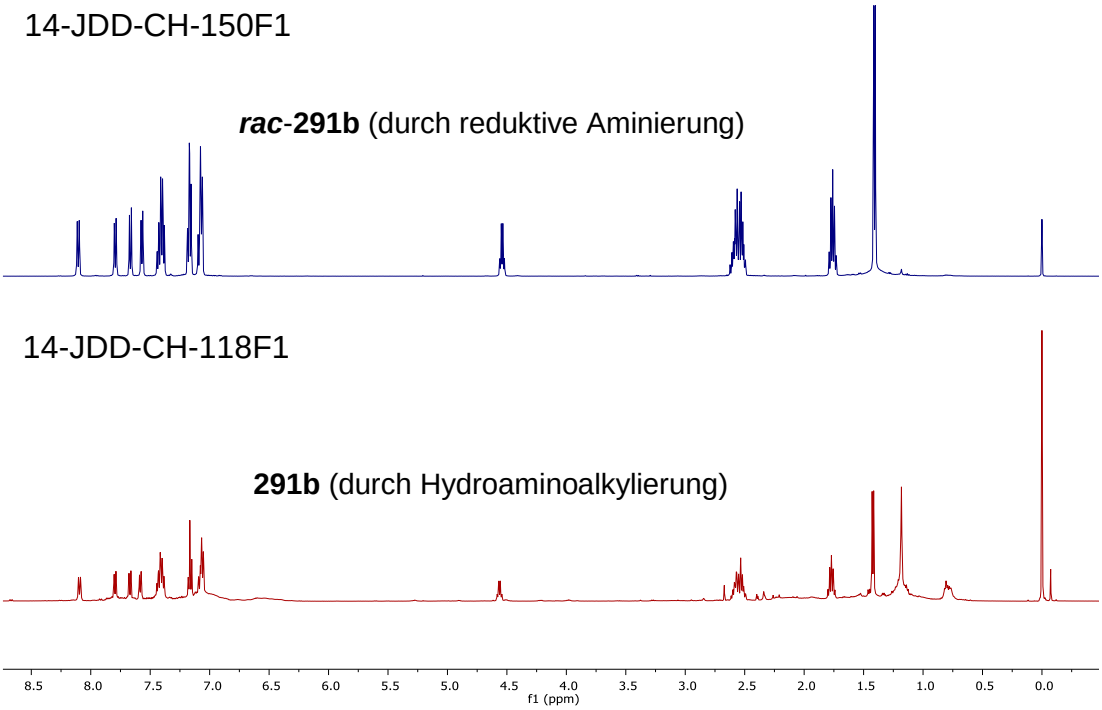


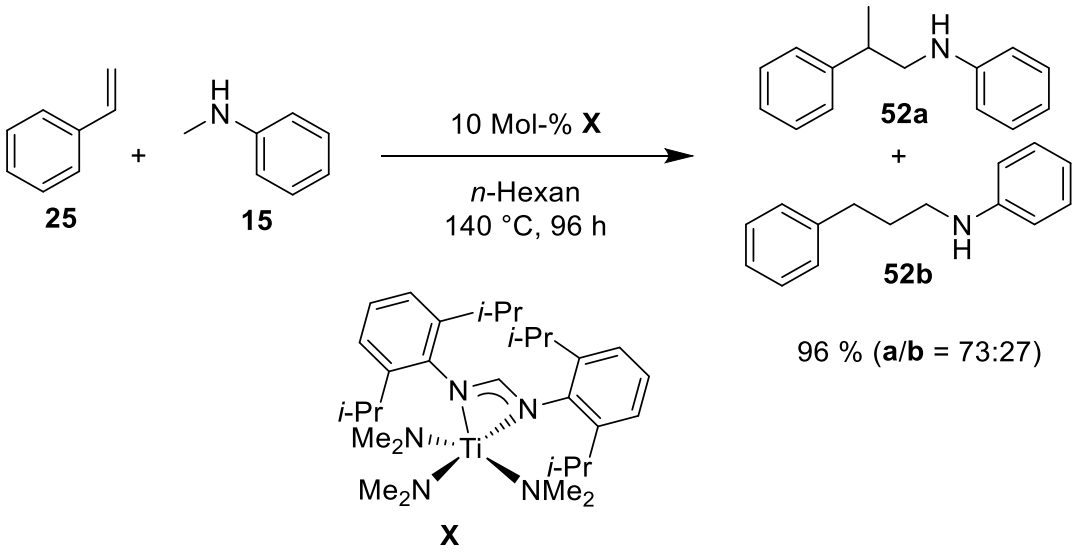

**Abb. 38**: Gegenüberstellung der $^{1}$H NMR Spektren von ***rac*-291b** und **291b**.

Folglich stellte der Titan-Komplex **VII** einen effizienten Katalysator für die hoch regioselektive, intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrolen dar, bei der erstmalig die linearen Reaktionsprodukte der Hydroaminoalkylierung von Styrolen mit sekundären Aminen mit exzellenter Regioselektivität als Hauptprodukte erhalten werden konnten. Zusätzlich konnte das Grundstrukturmotiv des Cinacalcets (**1**) über eine einstufige intermolekulare Hydroaminoalkylierung zugänglich gemacht werden, womit sich ein flexibler Syntheseweg zu den pharmakologisch interessanten 3-Arylpropylaminen ergibt.

## 5.5 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen in Gegenwart eines Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes

### 5.5.1 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von endständigen Alkenen

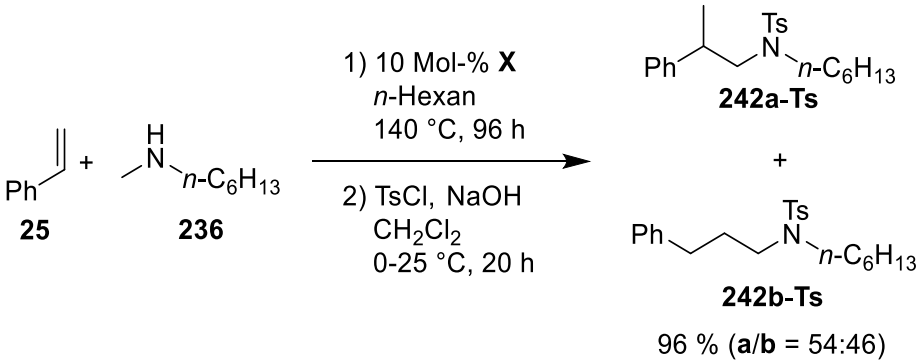
Im Kapitel 5.1.3 (Tabelle 46, Einträge 11 und 12 sowie Tabelle 47, Einträge 11 und 12) konnte gezeigt werden, dass sich Formamidin **151** als hervorragende Ligandenvorstufe in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) nicht nur mit *N*-Methylanilin (**15**), sondern auch mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) eignet. Bei in situ NMR-Versuchen wurde festgestellt, dass sich stets nur der 1:1-Komplex aus $Ti(NMe_2)_4$ und **151** bildete, unabhängig von der eingesetzten Stöchiometrie (s. Kapitel 5.2.4). Dies erklärte auch die sowohl bei den 1:1- als auch bei den 1:2-Ti-Ligand-Gemischen erhaltenen, identischen Ausbeuten an hydroaminoalkylierten Produkten. Somit wurde zunächst die Reaktivität des definierten 1:1-Komplexes **X** in der Hydroaminoalklierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) getestet (s. Schema 115).




**Schema 115**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.

Hierbei wurden die Produkte **52a** und **52b** mit einer hervorragenden Ausbeute von 96 % erhalten, diese entspricht auch den mit den in situ generierten Komplexen erreichten Ergebnissen. Da jedoch lediglich eine schwach

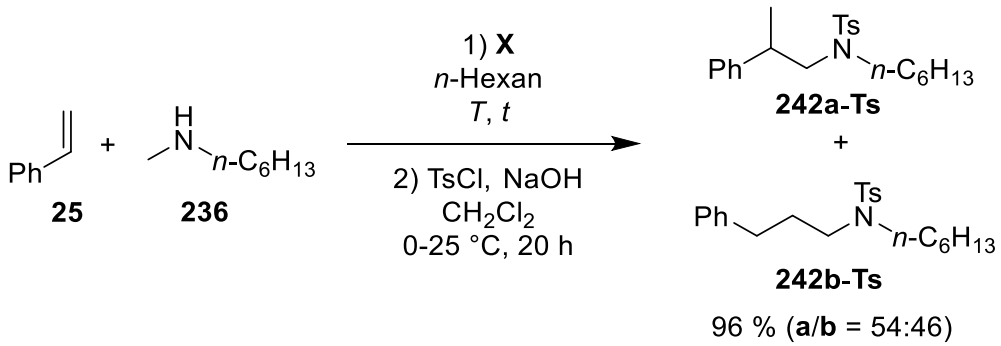
ausgeprägte Bevorzugung der Bildung eines der beiden Isomere beobachtet werden konnte – anders als im Falle der bereits untersuchten Katalysatoren der ersten (s. Kapitel 5.3) und zweiten Generation (s. Kapitel 5.4), wurde die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit Dialkylaminen näher betrachtet. Denn im Fall des *N*-Benzylmethylamins (**60**) war bereits eine hervorragende Ausbeute erreicht worden, so dass ein bislang weniger reaktives Substrat wie das *N*-Hexylmethylamin (**236**) Einsatz fand (Schema 116).




**Schema 116**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Hexylmethylamin (**236**) in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.

Wie schon im Fall des Dialkylamins **60** (91 bzw. 92 % Ausbeute, Tabelle 47, Einträge 11 und 12) gelang auch diese Reaktion mit einer hervorragenden Ausbeute von 96 %, wobei jedoch beide Regioisomere **242a**-**Ts** und **242b**-**Ts** in einem Verhältnis von nahezu 1:1 gewonnen wurden. Um die Anwendbarkeit und Reaktivität dieses Komplexes in der Hydroaminoalkylierung mit verschiedenen Dialkylaminen näher untersuchen zu können, wurde zunächst eine Reaktionsoptimierung durchgeführt (Tabelle 62).

**Tabelle 62**: Reaktionsoptimierung der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Hexylmethylamin (**236**) in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.



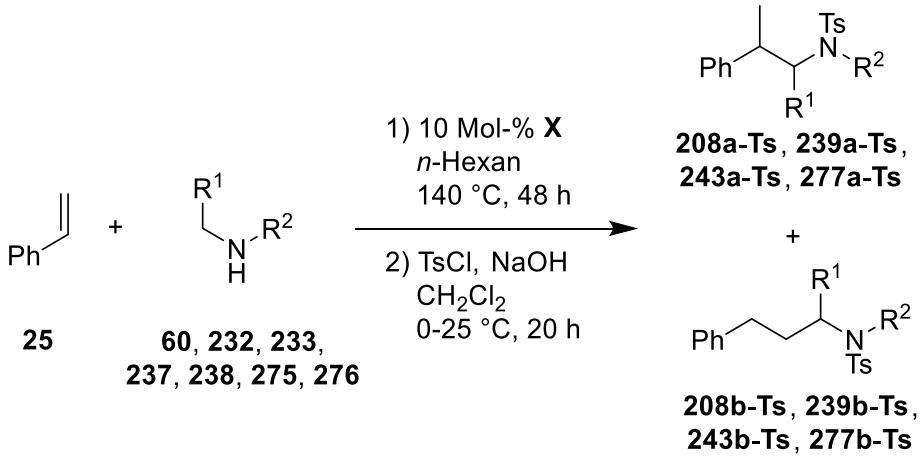

| Nr. | **X** [Mol-%] | *T* [°C] | *t* [°C] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5 | 140 | 96 | 47 | 55:45 |
| 2 | 10 | 120 | 96 | 21 | 54:46 |
| 3 | 10 | 80 | 96 | - | - |
| 4 | 10 | 140 | 24 | 63 | 57:43 |
| 5 | 10 | 140 | 48 | 96 | 54:46 |
| 6 | 10 | 130 | 96 | 95 | 55:45 |
| 7 | 10 | 140 | 96 | 96 | 54:46 |

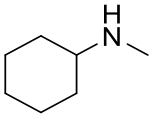
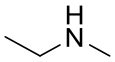
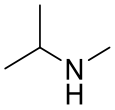
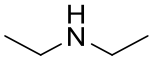
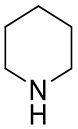
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Hexylmethylamin (**236**, 2.0 mmol, 230 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), **X** (0.1 mmol, 55 mg, 5 Mol-% oder 0.2 mmol, 109 mg, 10 Mol-%), *n*-Hexan (1.0 mL), *T*, *t*; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Die Produkte wurden als Tosylamide isoliert. Ausbeute an isolierten, tosylierten Produkten **242a**-**Ts** + **242b**-**Ts**. [b] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie.

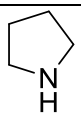
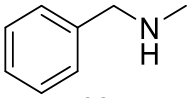
In Gegenwart von 5 Mol-% an **X** wurde nach 96 Stunden Reaktionszeit und bei einer Reaktionstemperatur von 140 °C eine moderate Ausbeute an **242a**-**Ts** und **242b**-**Ts** im Verhältnis von nahezu 1:1 erreicht, so dass von einer Verringerung der Katalysatorkonzentration Abstand genommen wurde (Tabelle 62, Eintrag 1). Eine Verminderung der Reaktionstemperatur auf 120 °C bzw. 80 °C (Tabelle 62, Einträge 2 und 3) wirkte sich hingegen wesentlich drastischer auf den erzielten Umsatz der intermolekularen Hydroaminoalkylieurng aus, so dass sich diese Reaktion als recht temperaturabhängig erwies. Als letzten zu beeinflussenden Parameter wurde die Reaktionszeit verändert. So konnte bereits nach 24 Stunden eine gute Ausbeute an **242a**-**Ts** und **242b**-**Ts** erzielt werden (Tabelle 62, Eintrag 4) und

nach 48 Stunden schien die Reaktion bereits beendet zu sein (Tabelle 62, Eintrag 5). Folglich wurden für die sich anschließenden Eduktstudien folgende Reaktionsbedingungen angewendet: 10 Mol-% **X**, 140 °C, 48 Stunden in verschlossenem Schlenkrohr. So sollten zunächst unterschiedliche Dialkylamine in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol getestet werden (Tabelle 63).

**Tabelle 63**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit Dialyklaminen in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.




| Nr. | Amin | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a/b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **232** | 81 (**239a**-**Ts** + **239b**-**Ts**) | 61:39 |
| 2 |  **233** | - | - |
| 3 |  **275** | 4 (**277a**-**Ts**)[c] | 54:46 |
| 4 |  **237** | 2 (**243b**-**Ts**)[c] | 49:51 |
| 5 |  **276** | - | - |

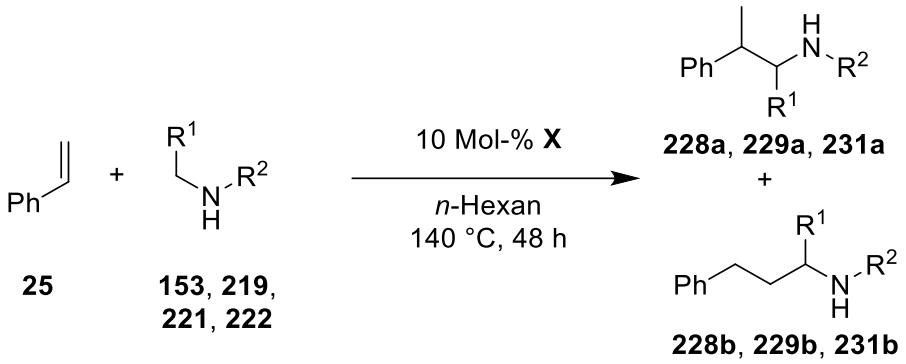
| | | | |
|---|---|---|---|
| 6 |  **238** | - | - |
| 7 |  **60** | 94 (**208a**-**Ts** + **208b**-**Ts**)[f] | 16:84 |

[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), **X** (0.2 mmol, 109 mg, 10 Mol-%), *n*-Hexan (1.0 mL), *T*, *t*; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Die Produkte wurden als Tosylamide isoliert. Ausbeute an isolierten, tosylierten Produkten **a**-**Ts** + **b**-**Ts**. [b] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie. [c] Die Reaktion findet ausschließlich an der Methylgruppe des Amins statt. [d] Ausbeute an isoliertem, tosyliertem Produkt **277a**-**Ts**. [e] Ausbeute an isoliertem, tosyliertem Produkt **243b**-**Ts**. [f] Die Reaktion findet ausschließlich in der Benzylposition des Amins statt.

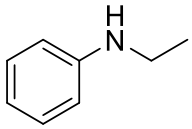
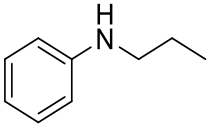
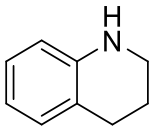
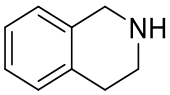
Während *N*-Cyclohexylmethylamin (**232**) die entsprechende Reaktion mit Styrol (**25**) mit einer sehr guten Ausbeute einging und so erstmalig das verzweigte Produkt **239a**-**Ts** im Überschuss erhalten werden konnte (Tabelle 63, Eintrag 1), erwiesen sich die einfachen Dialyklamine **233**, **275** und **237** als wenig bis gar nicht reaktiv genug (Tabelle 63, Einträge 2-4). Auch konnten weder Piperidin (**276**) noch Pyrrolidin (**238**) zu Reaktion gebracht werden (Tabelle 63, Einträge 5 und 6). Da sich jedoch die Reaktivität des Komplexes **X** als temperaturabhängig erwiesen hatte, wurden auf weitere Versuche bei niedrigeren Temperaturen verzichtet. Einzig das *N*-Benzylmethylamin (**60**) zeigte noch eine entsprechend hohe Reaktivität an der benzylischen Position (s. Tabelle 63, Eintrag 7), so dass die Isomere **208a**-**Ts** und **208b**-**Ts** mit einer Ausbeute von 94 % erhalten werden konnten. Auch in diesem Fall verschob sich das Isomerenverhältnis leicht hin zum verzweigten Isomer **208a**-**Ts**, verglichen mit den in Gegenwart der Aminopyridine als Ligandenvorstufen erhaltenen Ergebnissen.

Da sich ein deutlicher Einfluss der Formamidin-Ligandenvorstufe **151** auf die Regioselektivität der Hydroaminoalkylierung bestätigte, wurden im Folgenden noch weitere sekundäre Amine getestet, die keine Methylgruppe am Stickstoff-Atom trugen (Tabelle 64).

**Tabelle 64**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit sekundären Aminen in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.




**25** **153**, **219**, **221**, **222**

| Nr. | Amin | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **219** | 26 (**228a** + **228b**) | 39:61 |
| 2 |  **153** | 17 (**229b**)[c] | 28:72 |
| 3 |  **221** | 19 (**231a** + **231b**) | 38:62 |
| 4 |  **222** | - | - |

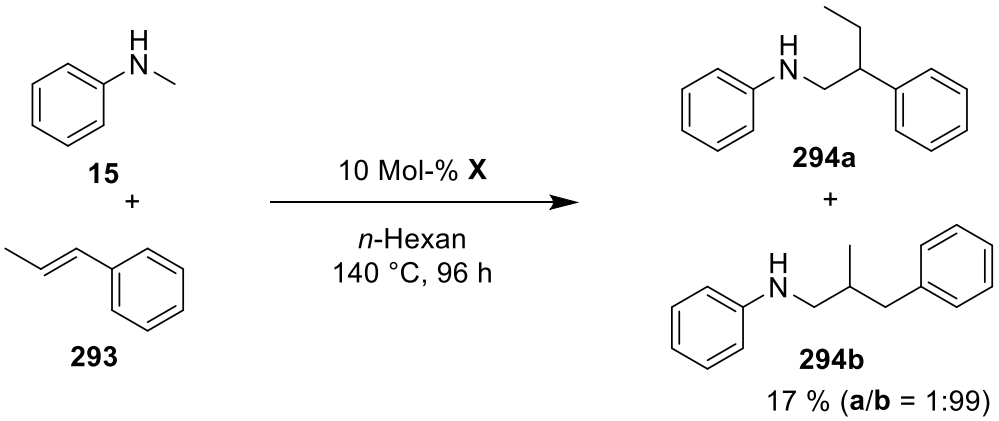
[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), **X** (0.2 mmol, 109 mg, 10 Mol-%), *n*-Hexan (1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **a** + **b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt **229b**.

Unter Katalyse von **X** konnten so *N*-Ethyl- (**219**) wie auch *N*-Propylanilin (**153**) mit mäßigen Ausbeuten und moderaten Regioselektivitäten hin zu den Hydroaminoalkylierungsprodukten **228a**/**b** und **229b** umgesetzt werden (Tabelle 64, Einträge 1 und 2). Während 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**222**) wiederum keinerlei Reaktivität zeigte, wurde das Chinolinderivat **221** auch nur mit einem schlechten Umsatz zur Reaktion gebracht (Tabelle 64, Einträge 3 und 4). Da weder die hier erreichten Ausbeuten noch die erlangten Regioselektivitäten

vergleichbar mit den in Gegenwart des Aminopyridinato-Ti-Komplexes **VII** erhaltenen Ergebnissen sind, konnte der Komplex **X** nicht als Verbesserung für diese Reaktionen angesehen werden. Dennoch zeigte sich insbesondere in den intermolekularen Hydroaminoalkylierungen von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) eine hohe Reaktivität dieses Katalysators, so dass im Folgenden Substrate, wie 1,1- sowie 1,2-disubstituierte Alkene, die bislang noch keinerlei Gruppe 4-katalysierte Hydroaminoalkylierungsreaktionen eingingen, getestet wurden.

### 5.5.2 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von internen Alkenen

Zunächst wurde versucht, das sterisch anspruchsvolle, 1,2-disubstituierte β-Methylstyrol (**293**) in einer intermolekularen Hydroaminoalkylierung mit *N*-Methylanilin (**15**) zur Reaktion zu bringen (Schema 117).




**Schema 117**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von β-Methylstyrol (**293**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.

Erfreulicherweise konnte so erstmals unter den Standardreaktions-bedingungen das lineare Produkt **294b** mit einer Ausbeute von 17 % isoliert werden. Die hervorragende Regioselektivität (**294a**/**294b** = 1:99) wurde durch die gaschromatographische Analyse bestätigt (Abb. 39).

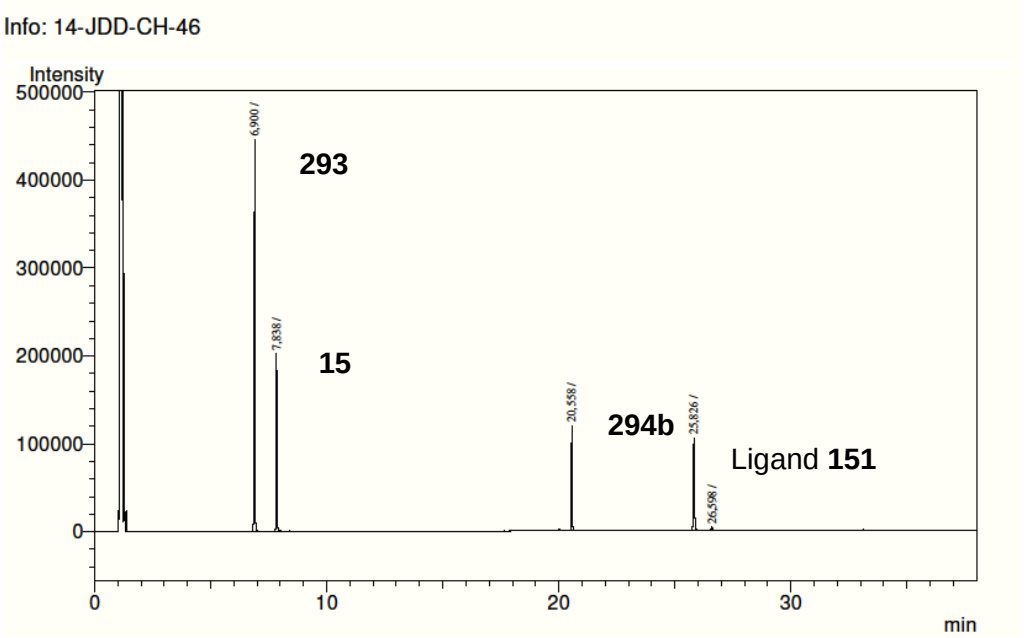
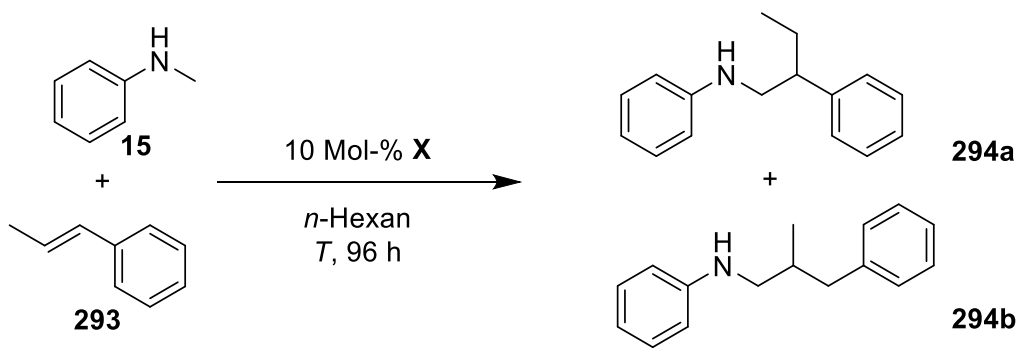



**Abb. 39**: GC-Analyse des Reaktionsgemisches aus Schema 117.

Diese klare Bevorzugung des am β-C-Atom hydroaminoalkylierten Produktes **294b** steht im klaren Kontrast zu den von Schafer et al. unter Katalyse eines 2-Pyridonato-Ta-Komplexes erhaltenen Selektivitäten, bei denen Umsetzungen von 1,2-disubstituierten Alkenen nur mit moderaten Regioselektivitäten (bis zu 4.4:1 zu Gunsten des Produktes **b**) abliefen.[23] Auf Grund dieser Beobachtung wurde im Anschluss versucht, die Ausbeute durch eine Reaktionsoptimierung zu verbessern. Hierzu wurde die Reaktionstemperatur näher betrachtet (Tabelle 65).

**Tabelle 65**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von β-Methylstyrol (**293**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X** bei unterschiedlichen Temperaturen.



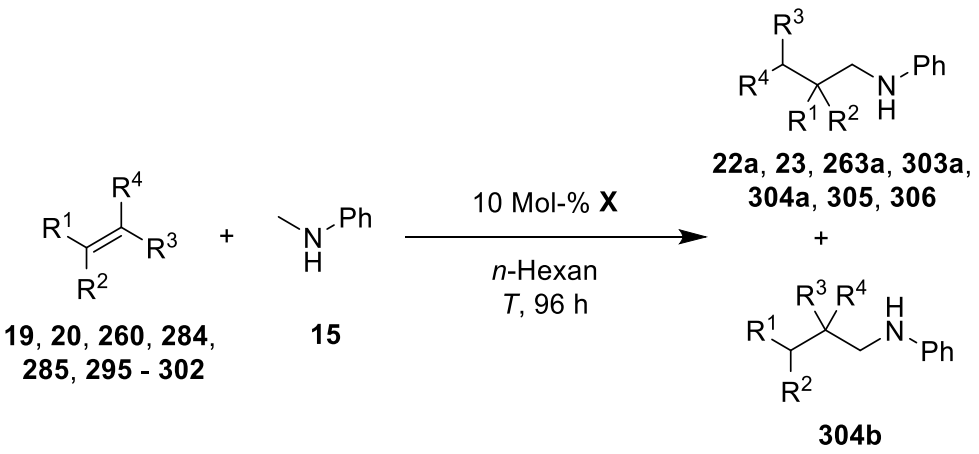
| Nr. | *T* [°C] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | 140 | 17 | 1:99 |
| 2 | 160 | 28 | 2:98 |
| 3 | 180 | 64 | 1:99 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), β-Methylstyrol (**293**, 3.0 mmol, 355 mg), **X** (0.2 mmol, 109 mg, 10 Mol-%), *n*-Hexan (1.0 mL), *T*, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **294b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

In diesem Fall wurde die Abhängigkeit der Reaktivität des Komplexes **X** von der Reaktionstemperatur wiederum bestätigt. So konnten bei einer Temperaturerhöhung um 20 °C auf 160 °C bereits eine moderate Ausbeute (28 %), bei entsprechender Erhöhung um 40 °C auf 180 °C sogar eine gute Ausbeute von 64 % an **294b** erreicht werden. Wie auch schon zuvor beschrieben, konnte nach säulenchromatographischer Aufarbeitung stets nur das am sterisch weniger gehinderten β-C-Atom hydroaminoalkylierte Regioisomer **294b** als gelbes Öl erhalten werden, eine Selektivität, die auch durch die GC-Analysen der rohen Reaktionsgemische bestätigt wurde (Tabelle 65, Einträge 1-3).

Mit dieser optimierten Reaktionstemperatur sowie den üblichen Bedingungen (96 Stunden Reaktionslaufzeit, 10 Mol-% **X**, verschlossenes Schlenkrohr) wurden im Folgenden der Anwendungsbereich dieser Hydroamino-alkylierungsreaktion auf unterschiedlich disubstituierte Alkene überprüft.

**Tabelle 66**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung disubstituierter Alkene mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.

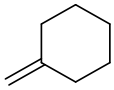
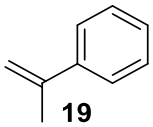
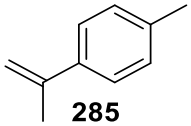
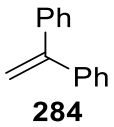
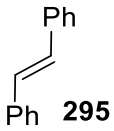
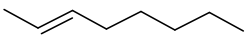
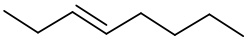
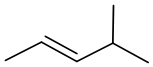
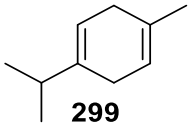
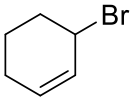



**19**, **20**, **260**, **284**, **285**, **295 - 302**

**15**

**22a**, **23**, **263a**, **303a**, **304a**, **305**, **306**

**304b**

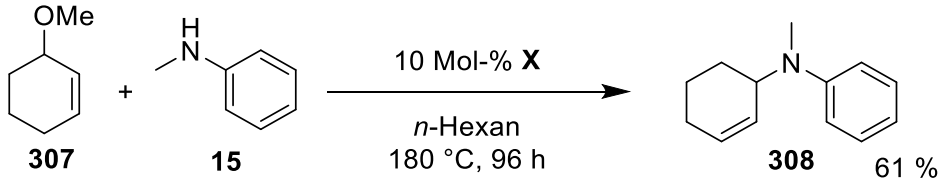
| Nr. | Alken | *T* [°C] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **260** | 140 | 90 (**263a**) | 99:1 |
| 2 | | 180 | 90 (**263a**) | 99:1 |
| 3 |  **19** | 140 | 43 (**22a**) | 99:1 |
| 4 | | 180 | 86 (**22a**) | 99:1 |
| 5 |  **285** | 140 | 38 (**303a**) | 99:1 |
| 6 | | 180 | 91 (**303a**) | 99:1 |
| 7 |  **284** | 140 | - | - |
| 8 | | 180 | - | - |
| 9 |  **295** | 140 | - | - |
| 10 | | 180 | - | - |
| 11 |  **296** | 140 | 7[c] (**304a** + **304b**) | 32:68 |
| 12 | | 180 | 16[c] (**304a** + **304b**) | 35:65 |
| 13 |  **297** | 140 | - | - |
| 14 | | 180 | - | - |
| 15 |  **298** | 140 | - | - |
| 16 | | 180 | - | - |
| 17 |  **299** | 140 | - | - |
| 18 | | 180 | - | - |
| 19 | **20** | 140 | 21 (**23**) | - |
| 20 | | 180 | 72 (**23**) | - |
| 21 |  **300** | 140 | - | - |
| 22 | | 180 | - | - |
| 23 | **301** | 140 | 61 (**305**) | - |
| 24 | | 180 | 93 (**305**) | - |
| 25 | **302** | 140 | - | - |
| 26 | | 180 | 75 (**306**) | - |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Alken (3.0 mmol), **X** (0.2 mmol, 109 mg, 10 Mol-%), *n*-Hexan (1.0 mL), *T*, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **a**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Ausbeute an isolierten Produkten **304a** + **304b**.

Während Methylencyclohexan (**260**) sowohl bei 140 °C als auch 180 °C hoch regioselektiv und mit sehr guter Ausbeute zu dem verzweigten Amin **263a** reagierte (Tabelle 66, Einträge 1 und 2), war für eine erfolgreiche Umsetzung von α-Methylstyrol (**19**) eine erhöhte Reaktionstemperatur von 180 °C notwendig (Tabelle 66, Einträge 3 und 4). Auch in diesem Fall wurde selektiv das am α-C-Atom hydroaminoalkylierte Produkt **22a** gebildet. Obwohl *para*-α-Dimethylstyrol (**285**) zumindest bei 180 °C sehr gut mit *N*-Methylanilin (**15**) reagierte (Tabelle 66, Einträge 5 und 6), erwiesen sich 1,1-Diphenylethen (**284**) und Stilben (**295**) als völlig inaktiv in dieser Reaktion (Tabelle 66, Einträge 7-10). Dennoch sei an dieser Stelle angemerkt, dass die Ergebnisse der Tabelle 66, Einträge 3-6 die ersten erfolgreichen Beispiele für Gruppe 4-metallkatalysierte intermolekulare Hydroaminoalkylierungen von α-substituierten Styrolderivaten darstellen. Bislang sind auch nur eine weitere, in Gegenwart von Gruppe 5-Metallen erreichte Reaktion dieser Art literaturbekannt – diese verläuft auch lediglich mit einer moderaten Ausbeute von 61 %,[21] eine weitere wird in Kapitel 5.10 vorgestellt. Mit Komplex **X** als Katalysator war es auch möglich (*E*)-2-Octen (**296**) mit *N*-Methylanilin (**15**) zu einem Gemisch der regioisomeren Hydroaminoalkylierungsprodukte **304a** und **304b** umzusetzen (Tabelle 66, Einträge 11 und 12), wobei sich in einem leichten Überschuss das am weniger sterisch gehinderten C-Atom reagierte Produkt **304a** bildete. Allerdings war die Ausbeute bei beiden untersuchten Reaktionstemperaturen sehr niedrig und eine weitere Verschiebung der Doppelbindung hin zum (*E*)-3-Octen (**297**) wurde nicht toleriert. Diesem Reaktivitätstrend folgend konnten weder das (*E*)-4-Methyl-2-penten (**298**) noch das substituierte Dien **299** erfolgreich in einer intermolekularen Hydroaminoalkylierung eingesetzt werden (Tabelle 66, Einträge 15-18). Im Gegensatz zu diesen 1,2-dialkylsubstituierten (*E*)-Alkenen erwiesen sich die eine (*Z*)-Doppelbindung enthaltenen Edukte, wie Cyclohexen (**20**) und Cyclopenten (**302**), als reaktiv genug, um Hydroaminoalkylierungen bei 180 °C einzugehen (72 % bzw. 75 % Ausbeute, Tabelle 66, Einträge 19 und 20 sowie 25 und 26). Die Halogensubstitution in Alken **300** hingegen schien die

entsprechende Reaktion zu inhibieren (Tabelle 66, Einträge 21 und 22), während das Vorhandensein einer zusätzlichen Doppelbindung, wie im 1,4-Cyclohexadien (**301**), die entsprechende Hydroaminoalkylierung zu erleichtern schien. Es konnte nämlich das Produkt **305** mit guten bis exzellenten Ausbeuten von 61 %, respektive 93 % erhalten werden (Tabelle 66, Einträge 23 und 24). Die beobachtete Monoalkylierung stand wiederum im Einklang mit den von Schafer et al. gemachten Feststellungen,[23] wobei die noch vorhandene Doppelbindung im Produkt **305** eine weitere Funktionalisierung des Moleküls nicht ausschließt.

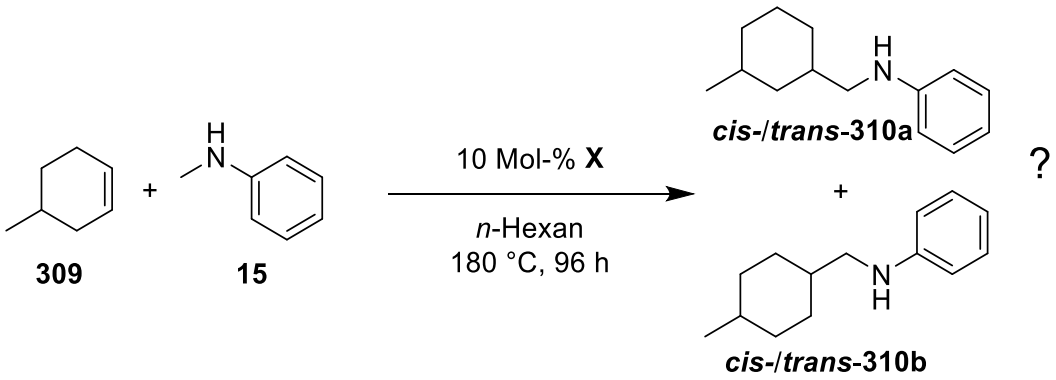
Besondere Beachtung sollen im Folgenden noch einige Experimente erfahren, die mit substituierten Cyclohexenen durchgeführt worden sind. Als erstes Beispiel sei hier die Umsetzung von 3-Methoxycyclohexen (**307**) mit *N*-Methylanilin (**15**) angeführt (Schema 118).




**Schema 118**: Intermolekulare Reaktion des 3-Methoxycyclohexens (**307**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.

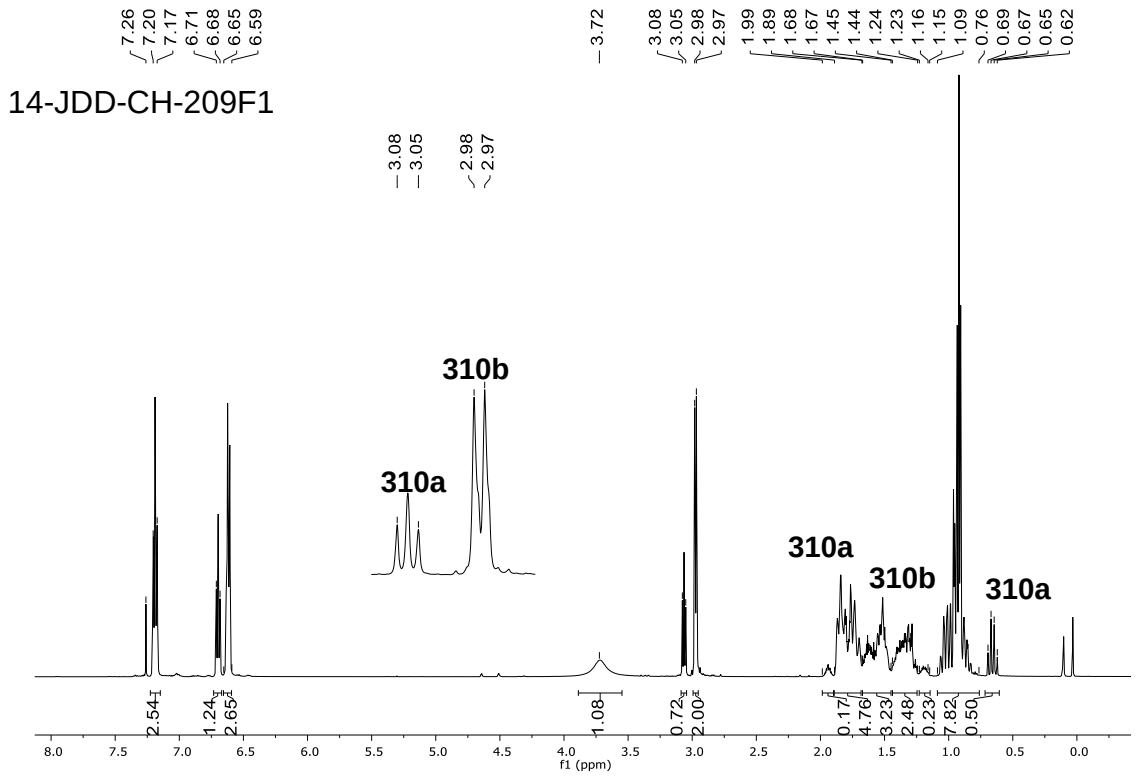
Hierbei kam es nicht, wie zu erwarten gewesen wäre, zu der entsprechenden Addition des Amins **15** an das Alken **307**, sondern es konnte eine nucleophile Substitutionsreaktion beobachtet werden, die das tertiäre Amin **308** mit einer Ausbeute von 61 % ergab.

Die intermolekularen Hydroaminoalkylierungen von methylsubstituierten Cyclohexenen wurden auch experimentell untersucht. So konnte nach Säulenchromatographie des Versuchs von 4-Methylcyclohexen (**309**) und *N*-Methylanilin (**15**) ein gelbes Öl erhalten werden (ca. 320 mg bei einem 2 mmol Ansatz an *N*-Methylanilin (**15**), dies entspräche einer Ausbeute von 79 % an **310a**/**b**, Schema 119).




**Schema 119**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 4-Methylcyclohexen (**309**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.

Zwar erscheint das erhaltene $^{1}$H NMR Spektrum als sehr übersichtlich, doch dabei muss bedacht werden, dass sich die beiden Regioisomere **310a** und **310b** auch noch jeweils als *cis*- und als *trans*-Verbinung bilden können. Es ergeben sich folglich 4 mögliche Isomere (Abb. 40).



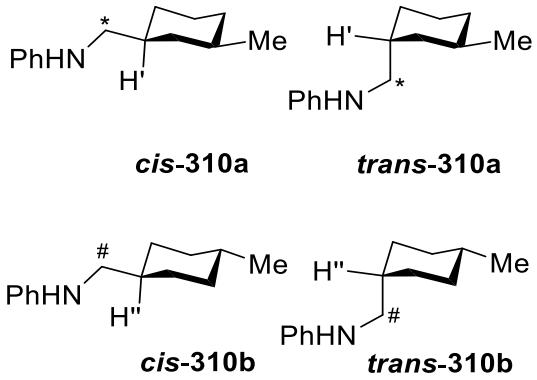
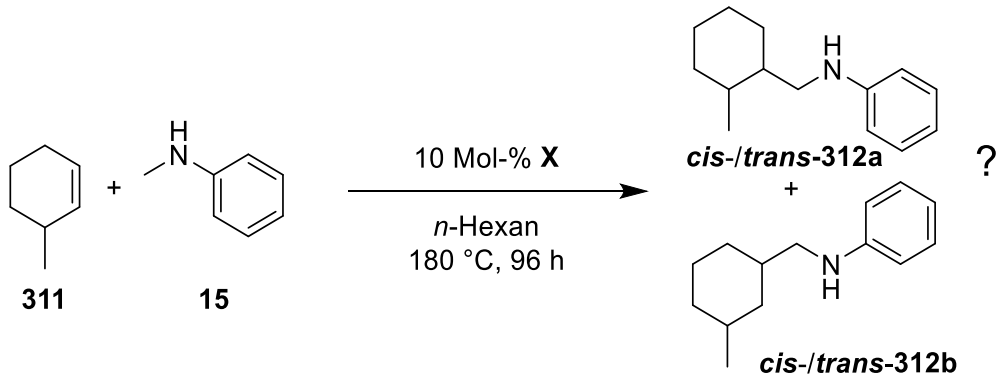



**Abb. 40**: $^{1}$H NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) der in Schema 119 erhaltenen Produkte **310a** und **310b**.r

Dies lässt sich ebenso anhand des $^{13}$C NMR Spektrums feststellen, da besonders im Alkylbereich ein vierfacher Signalsatz zu erkennen ist. Folglich wurde so eine eindeutige Zuordnung fast unmöglich. Was sich jedoch aus dem $^{1}$H NMR Spektrum erkennen lässt, ist, dass das Dublett bei $\delta$ = 2.98 ppm der Verbindung **310b** zugeteilt werden kann. Gemäß der Korrelationsspektren entspricht es den Protonen, die der mit „**#**“ gekennzeichneten $CH_2$-Gruppe zugehörig sind. Auf Grund des Aufspaltungsmusters kann es sich wiederum nur um Verbindung **310b** handeln. Diese $CH_2$-Gruppe ist enantiotop, weist folglich also in einem achiralen Medium ein isochrones Signal auf und es lässt sich lediglich die $^{3}J_{ae}$-Kopplung von 6.6 Hz zu dem als H‘ gekennzeichneten Proton feststellen. Im Falle von **310a** müssten sich die Signale der beiden an die mit „*****“ gekennzeichneten $CH_2$-Gruppe gebundenen Protonen aufspalten (jeweils ein Dublett von Dublett, hervorgerufen durch eine geminale Kopplung und eine vicinale Kopplung zu H‘‘), da diese Verbindung als ein Diastereomerenpaar vorliegt und folglich diese $CH_2$-Einheit nicht mehr chemisch äquivalent ist. In diesem Fall resultiert jedoch ein Triplett bei $\delta$ = 3.07 ppm hieraus. Durch die Intensitäten der beiden diskutierten Signale – die bei einem 1:1-Verhältnis von **310a** zu **310b** jeweils ein Integral von 2 aufweisen müssten, ergibt sich hieraus ein Verhältnis **310a**/**310b** zu 26:74. Über die weitere Analyse der 2D-Spektren konnte noch festgestellt werden, dass das Quartett bei $\delta$ = 0.63 ppm ($^{3}J_{aa}$ = 12.1 Hz), sowie das Multiplett bei $\delta$ = 1.86-1.95 ppm Protonen der Verbindung **310a** zuzuordnen sind, während das Multiplett bei $\delta$ = 1.42-1.64 ppm durch Protonen der Verbindung **310b** hervorgerufen wurde. Allerdings konnten keine genaueren Aussagen zu den

*cis*-/*trans*-Verhältnissen gemacht werden, hierzu wäre zunächst eine Trennung der Verbindungen **310a** und **310b** unabdingbar.

Bei säulenchromatographischer Aufarbeitung des Reaktionsgemisches der Hydroaminoalkylierung von 3-Methylcyclohexen (**311**) mit *N*-Methylanilin (**15**) wurde wiederum als erste Fraktion ein gelbes Öl (211 mg bei einem 2 mmol Ansatz an *N*-Methylanilin (**15**), dies entspräche einer Ausbeute von 52 % an **312a/b**) erhalten (Schema 120).




**Schema 120**. Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 3-Methylcyclohexen (**311**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.

Allerdings stellten sich sowohl das $^{1}$H NMR Spektrum (Abb. 41) als auch das $^{13}$C NMR Spektrum als noch komplexer heraus.

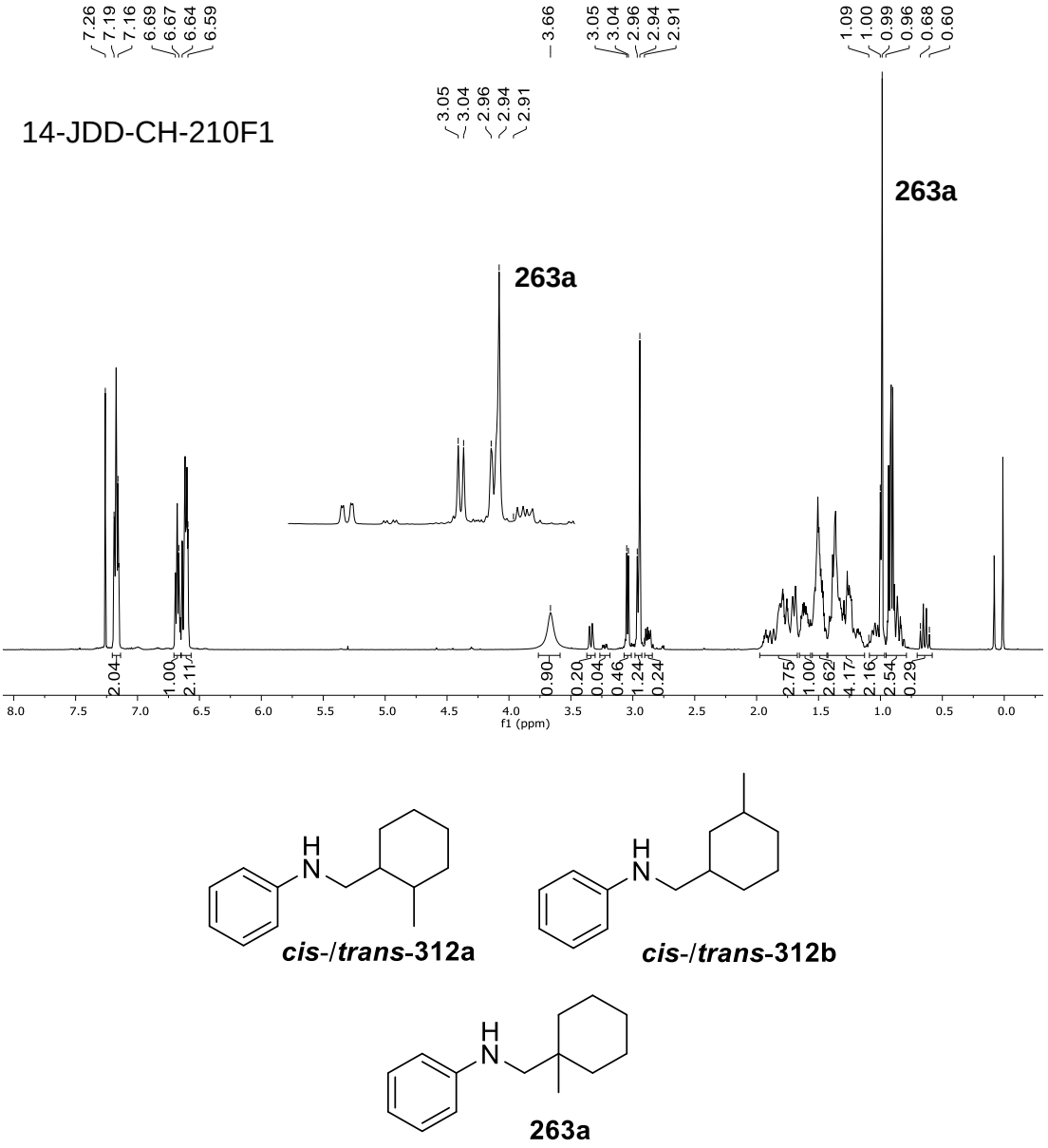
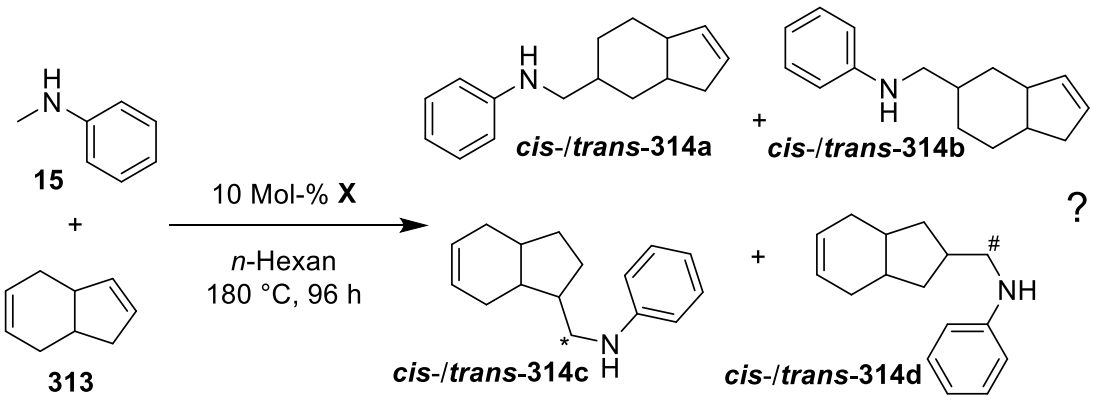



**Abb. 41**: $^{1}H$ NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) der in Schema 120 erhaltenen Produkte **312a**, **312b** sowie **263a**.

Zwar sind wieder die typischen Signale der $CH_2$-Gruppe zwischen Cyclohexan-Ring und Aminogruppe von **312a** und **312b** bei $\delta$ = 2.83-3.37 ppm zu beobachten, allerdings fallen diesmal deutlich zwei Singulett-Signale bei $\delta$ = 2.94 ppm sowie bei $\delta$ = 0.97 ppm auf; diese lassen sich weder auf die Struktur **312a** noch **312b** zurückführen. Im entsprechenden $^{13}C$ NMR Spektrum sowie DEPT Spektrum ist zudem bei $\delta$ = 34.2 ppm ein quartäres C-Atom zu verzeichnen. Dies lässt nur den Schluss zu, dass durch eine Doppelbindungsisomerisierung des Alkens **311** im Verlaufe der intermolekularen Hydroaminoalkylierung als Hauptprodukt Verbindung **263a**

entstanden sein muss. Die in den $^{1}H$ sowie $^{13}C$ Spektren zu beobachtenden Signale ($\delta$ = 0.97 ppm, $\delta$ = 2.94 ppm sowie bei $\delta$ = 34.2 ppm) stimmen mit den für **263a** schon charakterisierten Verschiebungen überein. Verbindung **312b** entspricht der bereits diskutierten Verbindung **310a**, jedoch kann im $^{1}H$ NMR weder ein Triplett bei $\delta$ = 3.07 ppm noch zwei Dublett von Dublett Signale in diesem Verschiebungsbereich beobachtet werden, es lässt sich lediglich ein Dublett bei $\delta$ = 3.05 ppm beobachten. Folglich kann nicht endgültig geklärt werden, ob diese Umsetzung auch zu den angestrebten Produkten **312a/b** geführt hat.

Schließlich wurde noch versucht Tetrahydroinden (**313**) in einer intermolekularen Hydroaminoalkylierung mit *N*-Methylanilin (**15**) umzusetzen (Schema 121).




**Schema 121**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Tetrahydroinden (**313**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.

Auch in diesem Fall konnte nach Säulenchromatographie ein tiefgelbes Öl (392 mg bei einem 2 mmol Ansatz an *N*-Methylanilin (**15**), dies entspräche einer Ausbeute von 87 % an **314a**-**d**) gewonnen werden. Unter der Voraussetzung, dass die Hydroaminoalkylierung geglückt war, konnten 4 Regioisomere, die jeweils wieder als *cis*- oder *trans*-Verbindung vorliegen konnten, erwartet werden (Abb. 42).

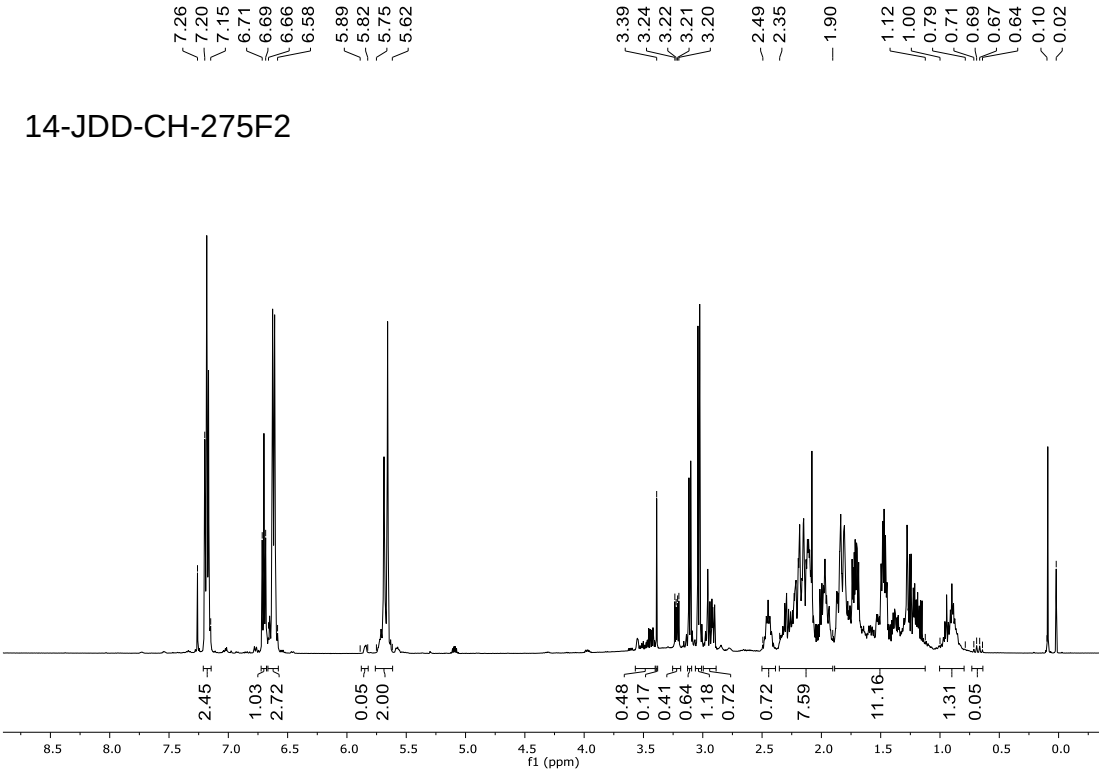



**Abb. 42**: $^{1}H$ NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) des in Schema 121 erhaltenen Produktgemisches.

Da neben den Signalen für die aromatischen Protonen ($\delta$ = 6.58-7.22 ppm) auch noch deutliche Signale für an $sp^2$-Zentren gebundene Protonen im Tieffeld zu sehen sind ($\delta$ = 5.62-5.89 ppm), ist davon auszugehen, dass nur eine Doppelbindung im Tetrahydroinden die entsprechende Reaktion eingegangen ist. Unter Berücksichtigung der Verschiebung der entsprechenden CH-Gruppen im $^{13}C$ NMR Spektrum ($\delta$ = 125.3-126.1 ppm), ist die Bildung des Produktes **314a** und **314b** auszuschließen, da die Signale dieser $sp^2$-C-Atome weiter im Tieffeld zu erwarten wären ($\delta \approx$ 130 ppm, vgl. Hexahydro-1*H*-inden[111]). Weiter im Hochfeld sind neben einer nicht bestimmbaren Verunreinigung ($\delta$ = 3.39-3.58 ppm) wiederum mehrere Signale erkennbar, die auf Grund der Verschiebung den Protonen an den in Schema 121 mit „*“ und mit „#“ gekennzeichneten $CH_2$-Gruppen zuzuordnen sind. Zwecks besserer Übersichtlichkeit im Folgenden ist dieser Verschiebungsbereich noch einmal als Ausschnitt dargestellt (Abb. 43).

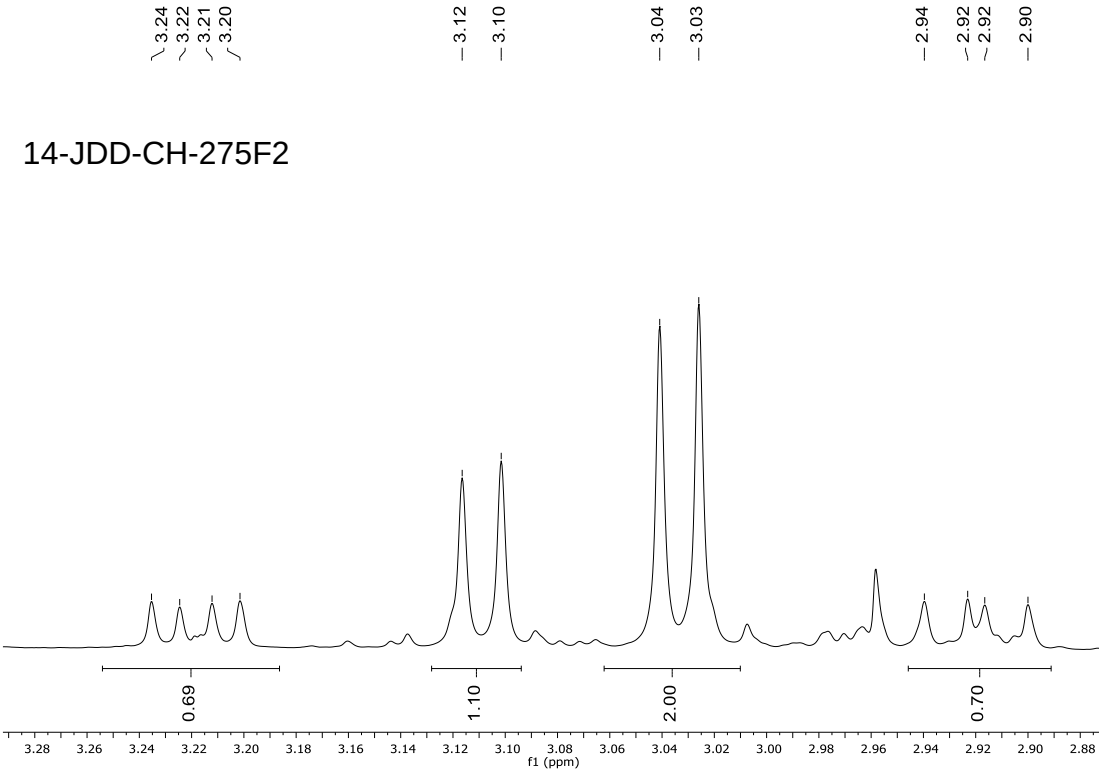


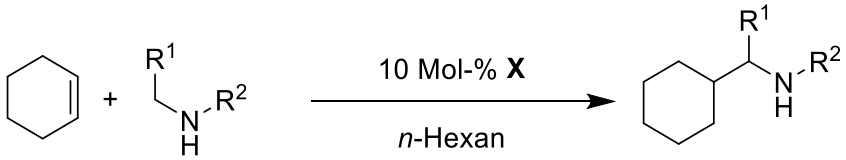

**Abb. 43**: Ausschnitt aus dem $^{1}H$ NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) der Abbildung 41.

In diesem Bereich sind deutlich zwei Dublett- sowie zwei Dublett von Dublett-Signale zu erkennen: In Verbindung **314d** ist die „#“-$CH_2$-Gruppe enantiotop, sollte also nur die vicinale Kopplung zum benachbarten CH-Proton aufweisen und sich somit als Dublett ergeben, wohingegen in Verbindung **314c** die „*“-$CH_2$-Gruppe diastereotop ist und sich somit die Signale für die Protonen dieser Einheit als Dublett von Dublett (geminale und vicinale Kopplung) ergeben müssten. Allerdings lässt sich das in Abb. 43 deutlich sichtbare weitere Dublett nicht erklären, so dass lediglich festgestellt werden kann, dass sich Tetrahydroinden (**314**) mit *N*-Methylanilin (**15**) umsetzen lässt. Um schließlich genauere Aussagen über diese Reaktion treffen zu können, sollten nach erfolgreicher Trennung der Regioisomere NOE-Experimente Aufschluss darüber geben können. Allerdings war es bislang noch nicht möglich für die substituierten Methylcyclohexene **309** und **311** sowie für das Tetrahydroinden (**313**) ein geeignetes Trennverfahren der einzelnen Isomere zu finden.

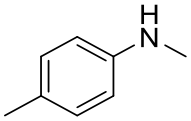
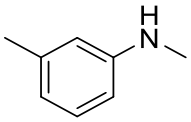
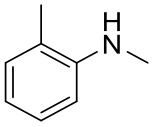
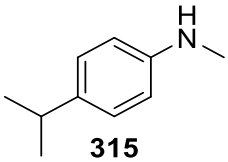
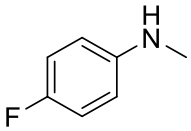
Nach diesen erfolgreichen Reaktionen unterschiedlicher disubstituierter Alkene wurden im Folgenden Studien durchgeführt, die die Umsetzbarkeit von Cyclohexen (**20**), α-Methyl- (**19**) wie auch β-Methylstyrol (**293**) mit

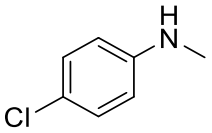
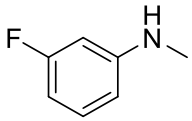
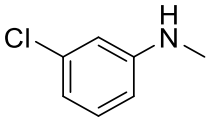
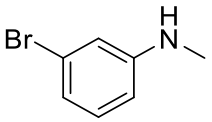
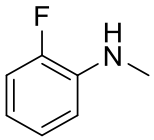
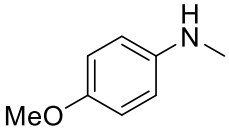
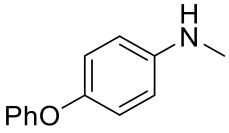
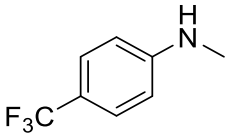
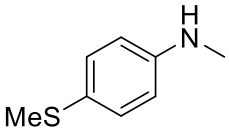
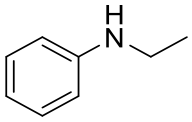
unterschiedlichen sekundären Aminen näher beleuchten sollte. Hierzu sollte zunächst Cyclohexen (**20**) unter den Standardreaktionsbedingungen (10 Mol-% **X**, 180 °C, 96 Stunden, verschlossenes Schlenkrohr) mit unterschiedlich substituierten sekundären *N*-arylierten Aminen hydroaminoalkyliert werden (Tabelle 67).

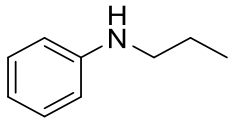
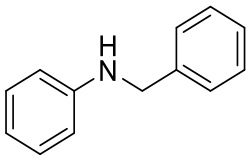
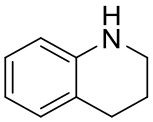
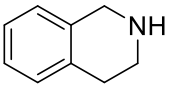
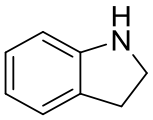
**Tabelle 67**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Cyclohexen (**20**) mit sekundären *N*-arylierten Aminen in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.




**20** **26**, **153**, **213 - 222**, **265 - 269**, **273**, **315**, **316** **317 - 329**

| Nr. | Amin | Ausbeute [%][a] |
|---|---|---|
| 1 |  **213** | 29 (**317**) |
| 2 |  **214** | 41 (**318**) |
| 3 |  **215** | - |
| 4 |  **315** | Spuren (**319**) |
| 5 |  **216** | 49 (**320**) |

| | | |
|---|---|---|
| 6 |  **217** | 21 (**321**) |
| 7 |  **265** | 44 (**322**) |
| 8 |  **266** | 3 (**323**) |
| 9 |  **267** | 7 (**324**) |
| 10 |  **268** | - |
| 11 |  **26** | Spuren (**325**) |
| 12 |  **316** | 18 (**326**) |
| 13 |  **218** | - |
| 14 |  **273** | - |
| 15 |  **219** | Spuren (**327**) |

| | | |
|---|---|---|
| 16 |  **153** | - |
| 17 |  **220** | 38 (**328**) |
| 18 |  **221** | Spuren (**329**) |
| 19 |  **222** | - |
| 20 |  **269** | - |

[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), Cyclohexen (**20**, 3.0 mmol, 246 mg), **X** (0.2 mmol, 109 mg, 10 Mol-%), *n*-Hexan (1.0 mL), 180 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt.

Während sich das *N*-Methyl-*para*-toluidin (**213**) mit einer mäßigen Ausbeute zum entsprechenden Hydroaminoalkylierungsprodukt **317** umsetzen ließ, konnte **318** ausgehend vom isomeren *N*-Methyl-*meta*-toluidin (**214**) mit einer moderaten Ausbeute von 41 % erhalten werden. Das sterisch anspruchsvollere *N*-Methyl-*ortho*-toluidin (**215**) hingegen zeigte keine Reaktivität in dieser Umsetzung, während nach säulenchromatographischer Aufarbeitung des Versuchs aus Tabelle 67, Eintrag 4 immerhin im GC-MS das Produkt **319** gefunden wurde (Abb. 44).

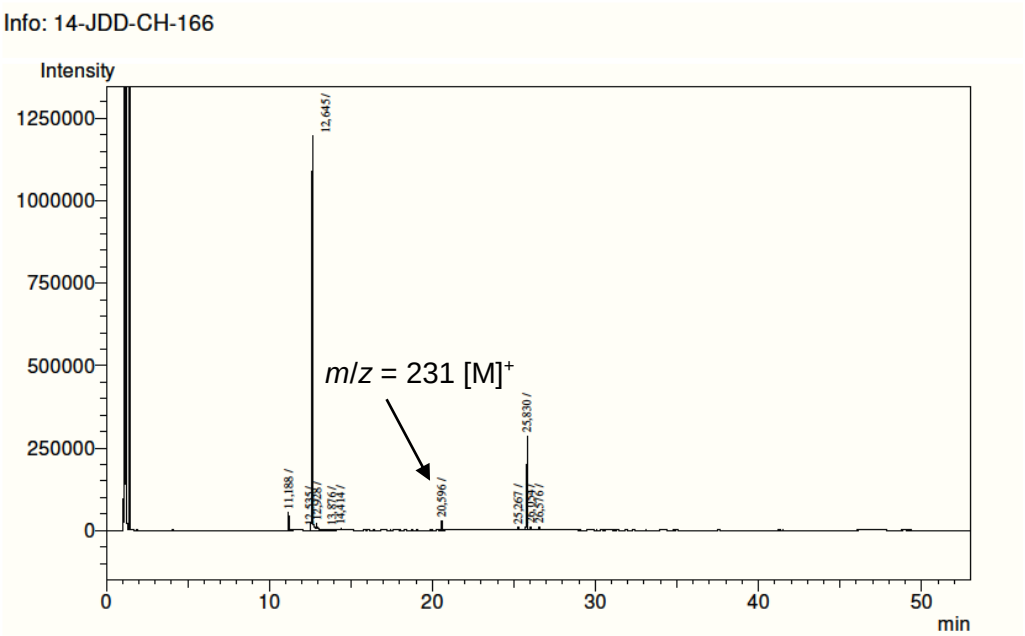



**Abb. 44**: GC-Analyse der hydrolysierten Reaktionsmischung des Versuchs aus Tabelle 67, Eintrag 4.

Hierbei entspricht das Signal bei *t* = 12.7 min dem Edukt **315** und das Signal bei *t* = 25.8 min wiederum der Ligandenvorstufe **151**. Im Massenspektrum lässt sich dann für die Retentionszeit von *t* = 20.6 min ein $M^+$-Signal mit *m*/*z* = 231 festmachen, dies entspricht der Masse des gewünschten Produktes **319**. Leider war der Umsatz dieser Reaktion so gering, dass nicht genügend Probe für die weitere Analytik erhalten wurde. Bei der Halogensubstitution am Amin ließ sich überdies ein eindeutiger Trend erkennen (Tabelle 67, Einträge 5-10). Der Fluorrest wurde, bis auf in *ortho*-Postion bei **268**, stets toleriert, wobei die Ausbeute von *para* zu *meta* hin leicht abnahm (Tabelle 67, 5 und 7). Der Chlorrest hingegen führt in *para*-Position noch zu einer mäßigen Ausbeute an **321** und in *meta*-Position konnte dann nur noch sehr wenig an Produkt **323** gewonnen werden. Interessanterweise reagierte das *meta*-bromsubstituierte *N*-Methylanilin **267** in einem geringen Maße besser als die entsprechende Chlorverbindung **266**. Von den elektronenreichen Aminen **26** und **316** führte nur die Umsetzung von *para*-Phenoxy-*N*-methylanilin (**316**) mit Cyclohexen (**20**) zu einer schlechten Ausbeute an **326**, für den Fall des *para*-Methoxy-*N*-methylanilins (**26**) hingegen konnte lediglich eine Produktbildung im GC-MS beobachtet werden (Abb. 45).

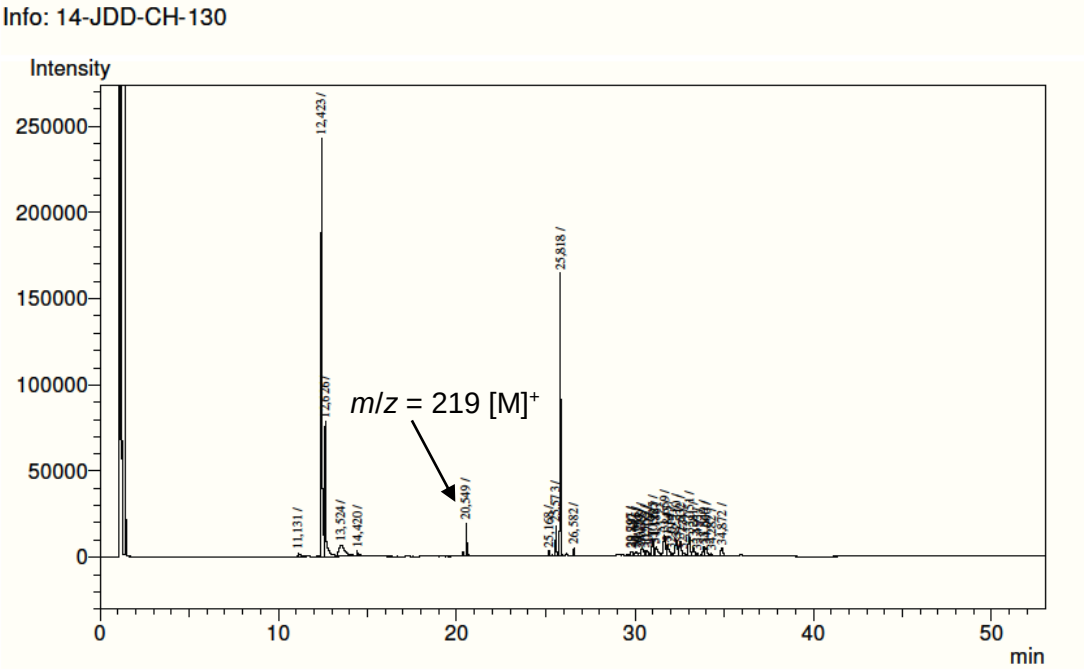



**Abb. 45**: GC-Analyse der hydrolysierten Reaktionsmischung des Versuchs aus Tabelle 67, Eintrag 11.

Das Signal bei *t* = 12.4 min entsprach dem Edukt **26** sowie das bei *t* = 25.8 min der Ligandenvorstufe **151**. Das Signal bei einer Retentionszeit von *t* = 20.6 min konnte hingegen über das GC-MS eindeutig dem Produkt **325** zugeordnet werden, leider wurden bei der Säulenchromatographie stets nur Mischfraktionen bestehend aus Amin **26** und Ligandenvorstufe **151** und nicht das Produkt **325** erhalten. Elektronenarme Aniline, wie **218** oder aber auch weitere, durch Heteroatome substituierte Amine, wie **273**, waren in dieser Reaktion mit Cyclohexen (**20**) gänzlich inaktiv (Tabelle 67, Einträge 13 und 14). Bei den *N*-Alkylanilinen **219**, **153** und **220** (Tabelle 67, Einträge 15-17) war es lediglich im Falle des *N*-Phenylbenzylamins (**220**) möglich das hydroaminoalkylierte Produkt **328** mit einer moderaten Ausbeute von knapp 40 % zu erhalten. Dies mag im Vergleich zu *N*-Ethyl- (**219**) wie auch *N*-Propylanilin (**153**) wiederum auf die höhere Aktivität der benzylischen Position zurückzuführen zu sein. Nichtsdestotrotz ließ sich im Fall von **219** per GC-MS-Analyse dennoch das gewünschte Produkt finden (Abb. 46).

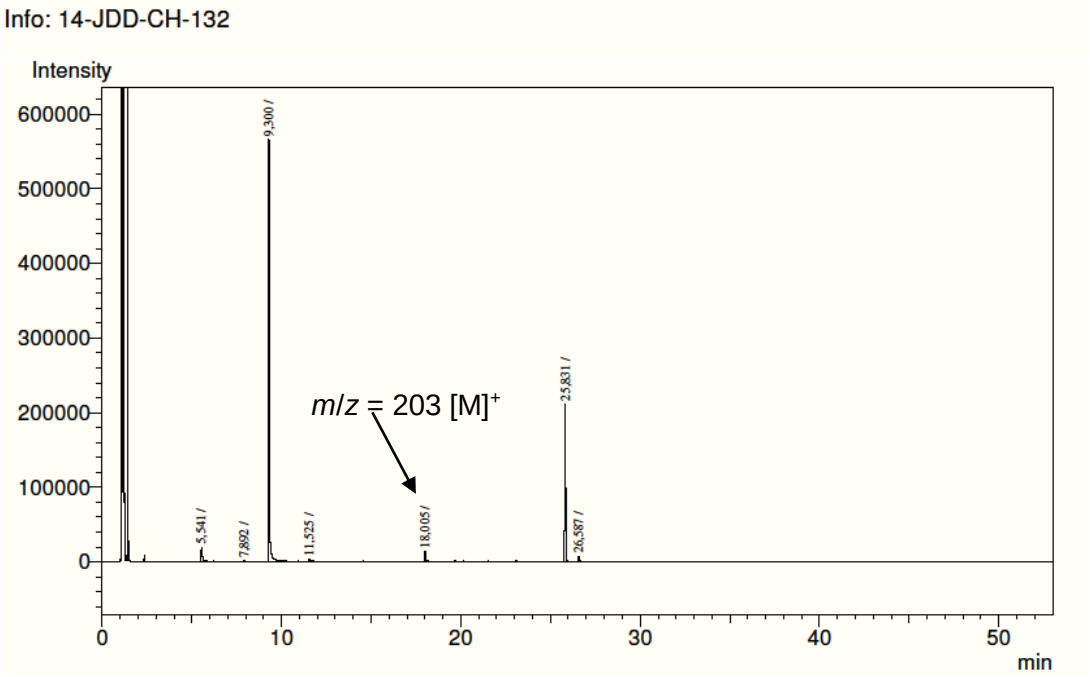



**Abb. 46**: GC-Analyse der hydrolysierten Reaktionsmischung des Versuchs aus Tabelle 67, Eintrag 15.

Nach entsprechender Aufarbeitung wurde in diesem Fall wiederum ein Edukt-Ligandengemisch isoliert, so dass keine weitere Analytik erhalten werden konnte. Im Falle der Chinolin- und Isochinolinderivate **221** und **222** sowie im Fall des Amins **269** konnten ebenso keine Hydroaminoalkylierungsprodukte gewonnen werden (Tabelle 67, Einträge 18-20), wobei im Falle des 1,2,3,4-Tetrahydrochinolins (**221**) wiederum per GC-MS-Analyse der Nachweis der Bildung von **329** erbracht werden konnte (Abb. 47)

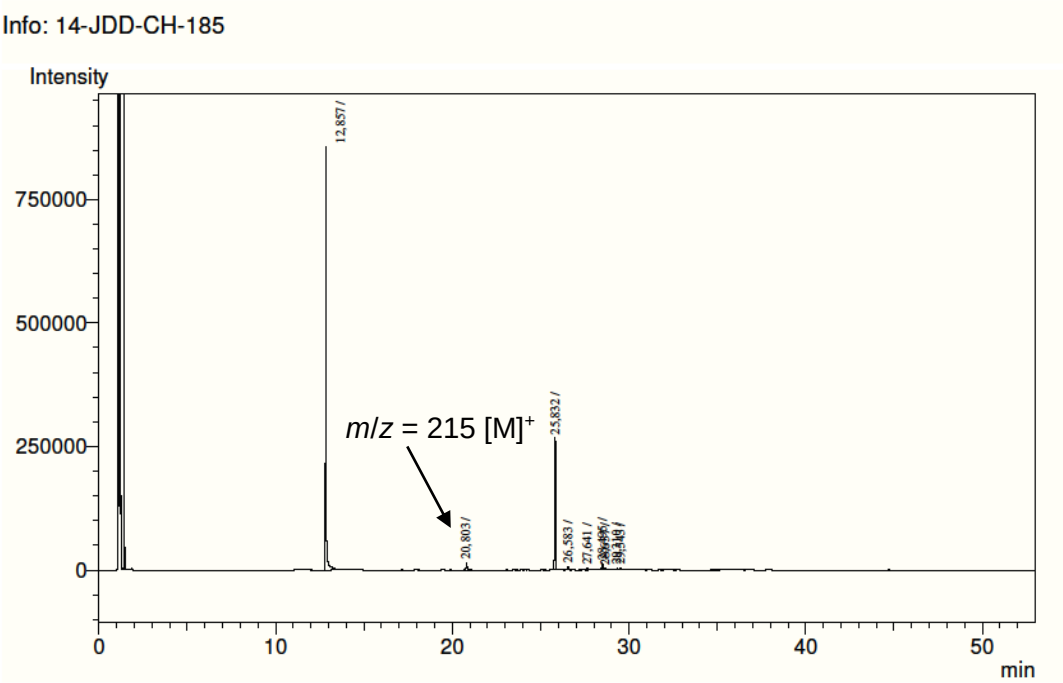
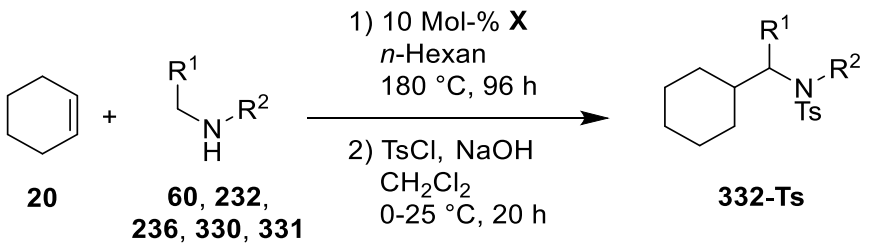


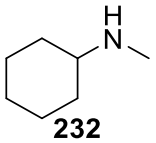
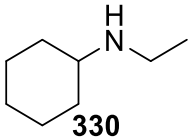
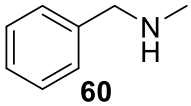
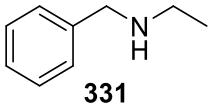
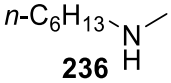

**Abb. 47**: GC-Analyse der hydrolysierten Reaktionsmischung des Versuchs aus Tabelle 67, Eintrag 18.

Wie diese massenspektrometrischen Untersuchungen gezeigt haben, sind die Hydroaminoalkylierungsreaktionen von Cyclohexen (**20**) mit diversen sekundären, *N*-arylierten Aminen in Gegenwart von Formamidin-Ligandenvorstufen möglich, es muss schließlich ein noch reaktiveres Katalysatorsystem gefunden werden.

In Bezug auf die intermolekularen Hydroaminoalkylierungen von Cyclohexen (**20**) mit sekundären Dialkylaminen erwies sich der Komplex **X** als weniger reaktiv (Tabelle 68).

**Tabelle 68**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Cyclohexen (**20**) mit sekundären Dialkylaminen in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.



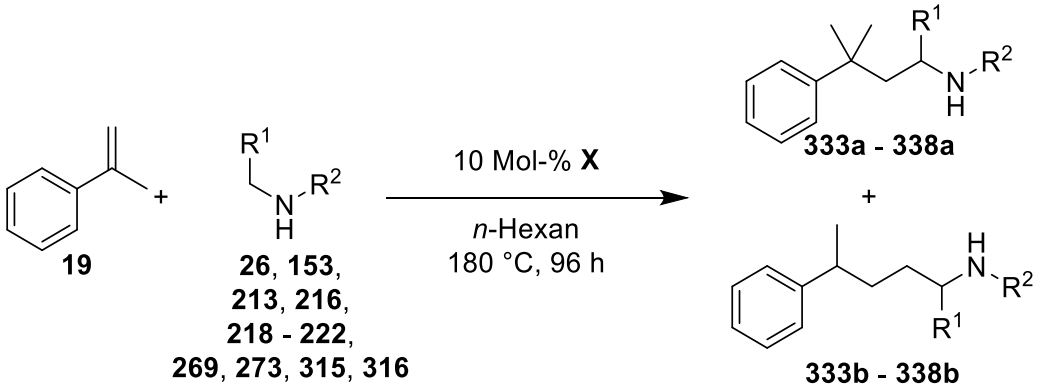
| Nr. | Amin | Ausbeute [%][a] |
|---|---|---|
| 1 |  **232** | 26 (**332**-**Ts**) |
| 2 |  **330** | - |
| 3 |  **60** | - |
| 4 |  **331** | - |
| 5 |  **236** | - |

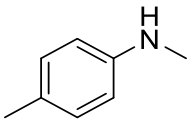
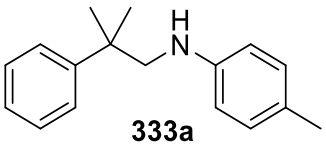
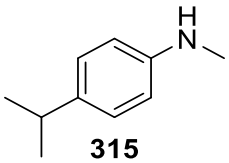
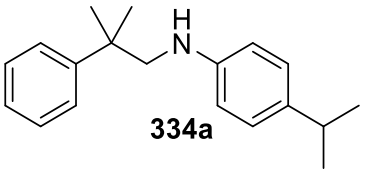
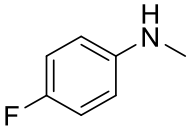
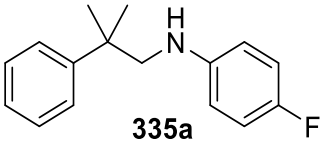
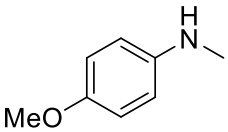
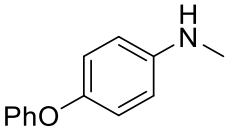
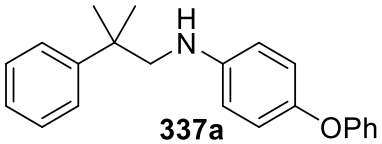
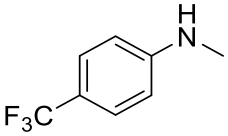
[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), Cyclohexen (**20**, 3.0 mmol, 246 mg), **X** (0.2 mmol, 109 mg, 10 Mol-%), *n*-Hexan (1.0 mL), 180 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Die Produkte wurden als Tosylamide isoliert. Ausbeute an isoliertem, tosyliertem Produkt.

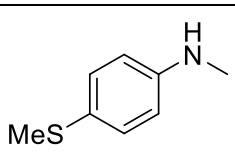
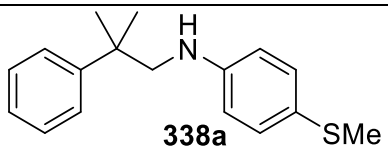
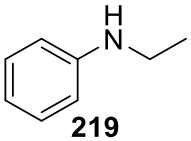
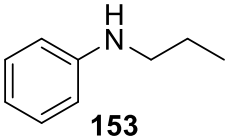
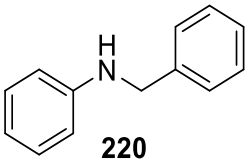
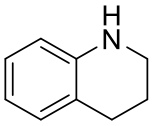
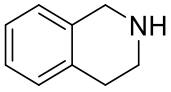
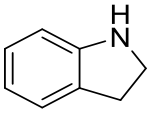
In diesen Fällen konnte einzig das *N*-Cyclohexylmethylamin (**232**) mit Cyclohexen (**20**) umgesetzt werden, wenn auch nur in einer mäßigen Ausbeute von 26 % an **332**-**Ts** nach Tosylierung (Tabelle 68, Eintrag 1). Alle weiteren Dialkylamine (Tabelle 68, Einträge 2-5) zeigten keinerlei Umsatz im GC an, die Signale der Edukte waren stets klar erkennbar.

In der sich anschließenden Studie wurde die Hydroaminoalkylierung von α-Methylstyrol (**19**) mit verschiedenen sekundären *N*-arylierten Aminen eingehender untersucht (Tabelle 69).

**Tabelle 69**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von α-Methylstyrol (**19**) mit sekundären *N*-arylierten Aminen in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.




| Nr. | Amin | Produkt | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **213** |  **333a** | 88 | 99:1 |
| 2 |  **315** |  **334a** | 44 | 99:1 |
| 3 |  **216** |  **335a** | 98 | 99:1 |
| 4 |  **26** | **336a** | 71 | 99:1 |
| 5 |  **316** |  **337a** | 67 | 99:1 |
| 6 |  **218** | - | - | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 7 |  **273** |  **338a** | Spuren | - |
| 8 |  **219** | - | - | - |
| 9 |  **153** | - | - | - |
| 10 |  **220** | - | - | - |
| 11 |  **221** | - | - | - |
| 12 |  **222** | - | - | - |
| 13 |  **269** | - | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), α-Methylstyrol (**19**, 3.0 mmol, 355 mg), **X** (0.2 mmol, 109 mg, 10 Mol-%), *n*-Hexan (1.0 mL), 180 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **a**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

*N*-Methyl-*para*-toluidin (**213**) reagierte hierbei mit einer sehr guten Ausbeute hoch selektiv zu **333a** als Produkt, wohingegen das *para*-isopropylsubstituierte *N*-Methylanilin **315** weniger reaktiv erschien (Tabelle 69, Einträge 1 und 2). Elektronenarme Aromaten, wie im Falle der Verbindung **216**, schienen reaktionsfreudiger zu sein (Tabelle 69, Eintrag 3), verglichen mit den elektronenreichen Anilinen **26** und **316** (Tabelle 69, Einträge 4 und 5). Unterdessen hatte diese Substitution keinerlei Auswirkung auf die Regioselektivität, das verzweigte Produkt wurde stets als einziges gebildet. Hingegen konnte auch in dieser Reaktion das trifluormethylsubstituierte Amin **218** nicht an das Alken **19** addiert werden, während nach Aufarbeitung des Versuchs in Tabelle 69, Eintrag 7 nur eine Mischfraktion aus Edukt **273** und

Produkt **338a**, dessen Anwesenheit wiederum über GC-MS-Analyse bestätigt wurde, erhalten werden konnte (Abb. 48).

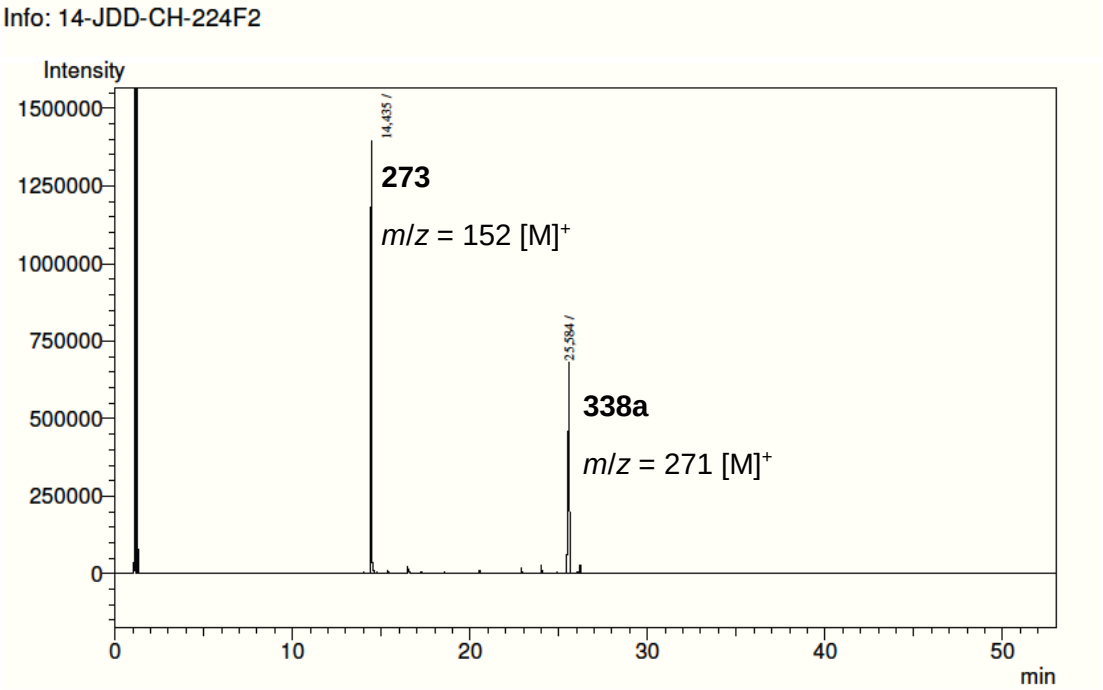
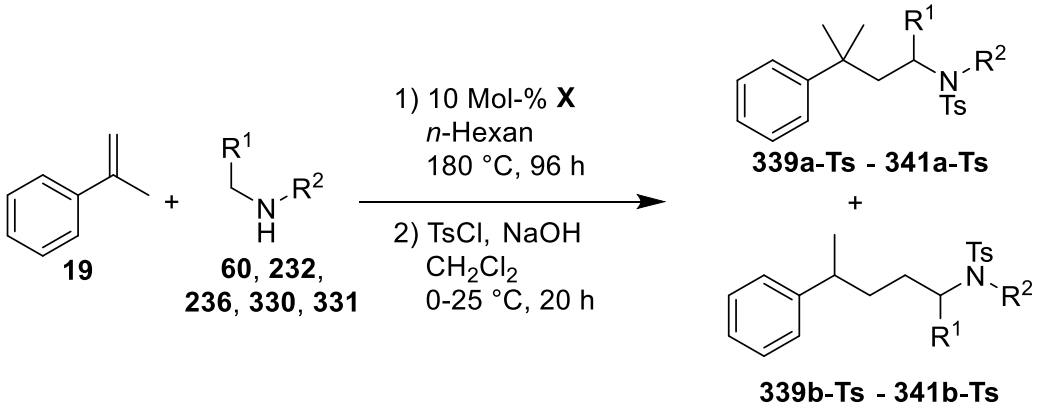


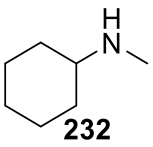
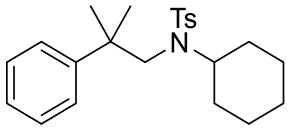
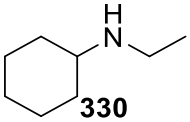
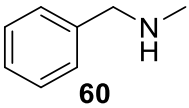
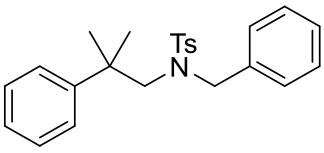
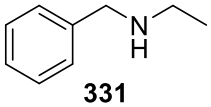
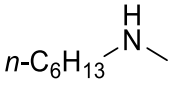
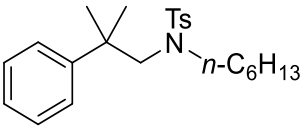

**Abb. 48**: GC-MS-Analyse des Versuchs aus Tabelle 69, Eintrag 7.

Alle weiteren versuchten Umsetzungen von *N*-Alkylaminen (Tabelle 69, Einträge 8-10) sowie von cyclischen Aminen (Tabelle 69, Einträge 11-13) scheiterten, es konnten keinerlei Umsetzungen beobachtet werden. Sogar *N*-Benzylmethylamin (**220**) ließ sich nicht zur Reaktion bringen, was sicherlich auf den sterischen Anspruch zurückzuführen ist, der sich bei der Insertion des Alkens in die Ti-Aziridin-Bindung ergibt (s. Kapitel 1.2).

Im Anschluss an diese Versuche wurde die Einsetzbarkeit des α-Methylstyrols (**19**) in der Hydroaminoalkylierung mit verschiedenen sekundären Dialkylaminen getestet (Tabelle 70).

**Tabelle 70**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von α-Methylstyrol (**19**) mit sekundären Dialkylaminen in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.




| Nr. | Amin | Produkt | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **232** |  **339a-Ts** | 14[c] | 99:1 |
| 2 |  **330** | - | - | - |
| 3 |  **60** |  **340a-Ts** | 50[c,d] | 99:1 |
| 4 |  **331** | - | - | - |
| 5 |  **236** |  **341a-Ts** | 49[c] | 99:1 |

[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), α-Methylstyrol (**19**, 3.0 mmol, 355 mg), **X** (0.2 mmol, 109 mg, 10 Mol-%), *n*-Hexan (1.0 mL), 180 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Die Produkte wurden als Tosylamide isoliert. Ausbeute an isoliertem, tosyliertem Produkt **a**-**Ts**. [b] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie. [c] Die Reaktion fand nur an der Methyl-Gruppe statt. [d] Versuch konnte nicht reproduziert werden.

Im Vergleich zu den entsprechenden Versuchen mit Cyclohexen (**20**, Tabelle 68) konnten sowohl *N*-Cyclohexylmethylamin (**232**, 14 % Ausbeute, Tabelle 70, Eintrag 1) sowie *N*-Hexylmethylamin (**236**, 49 % Ausbeute, Tabelle 70,

Eintrag 5) erfolgreich an das Styrol-Derivat **19** addiert werden, wobei die Selektivität klar zu Gunsten des verzweigten Produktes **a** ausfiel. *N*-Benzylmethylamin (**60**, Tabelle 70, Eintrag 3) stellt hier eine Besonderheit dar, da es nur in einem einzigen Versuch gelang, ein Produkt nach Überführung in das Tosylamid und anschließender Aufreinigung zu erhalten. Das sich hierbei ergebende $^{1}$H NMR Spektrum ist in Abb. 49 dargestellt.

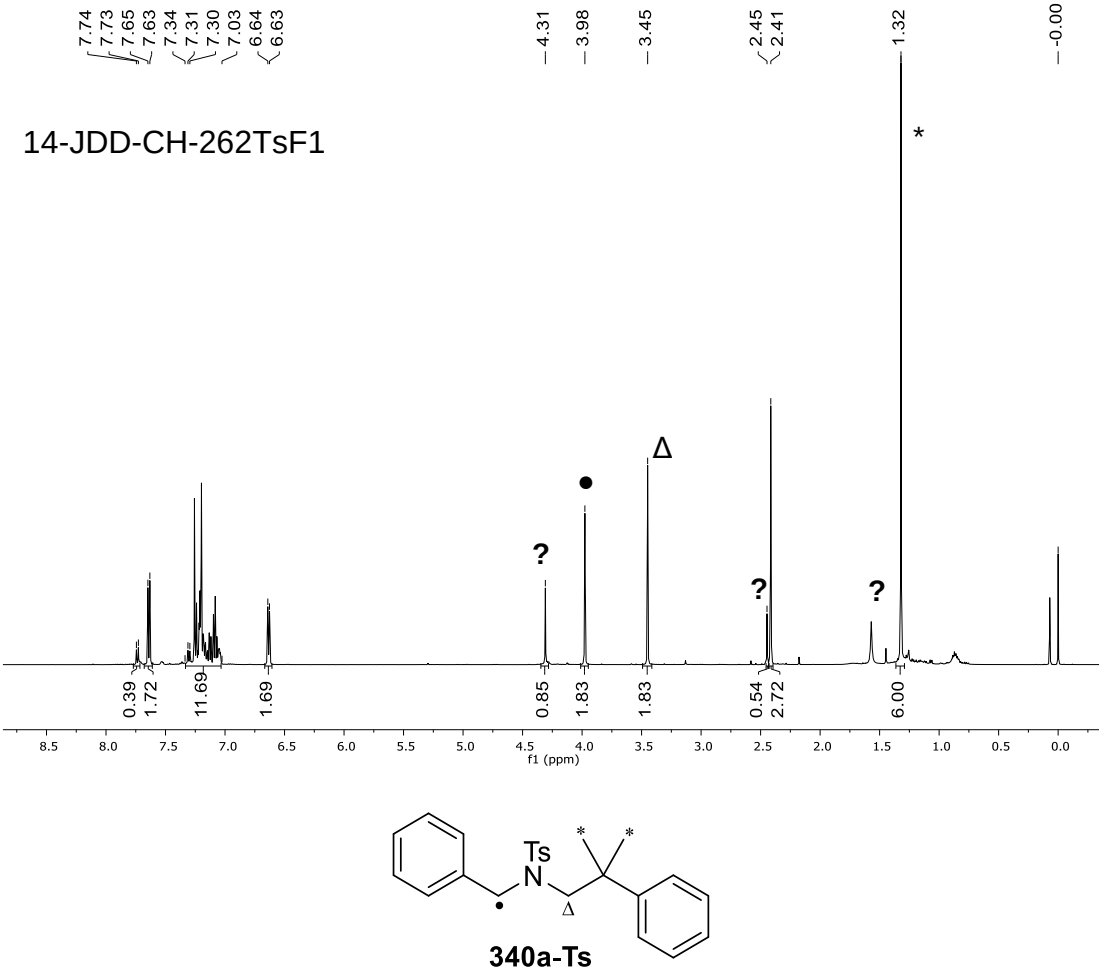


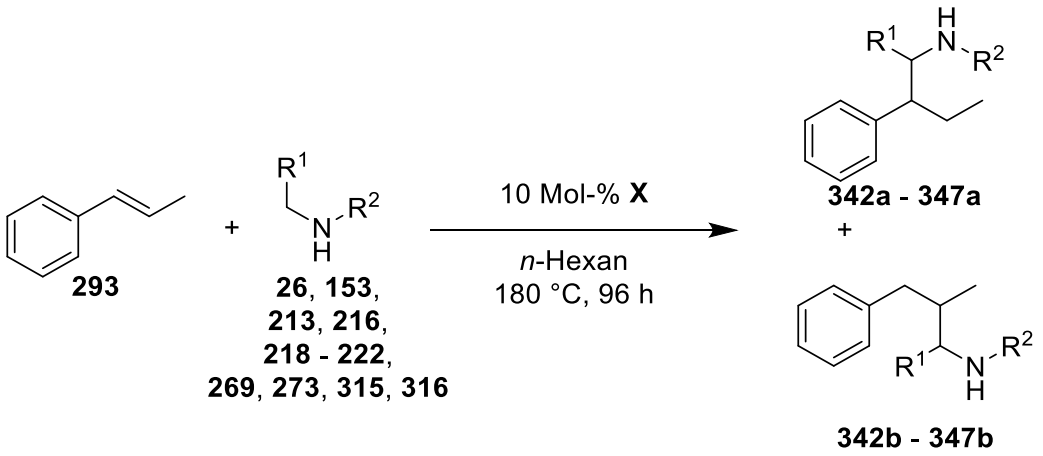

**Abb. 49**: $^{1}$H NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) der Verbindung **340a**-**Ts**.

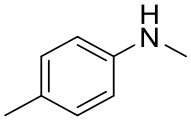
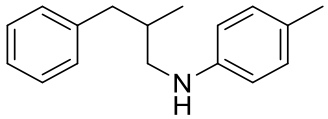
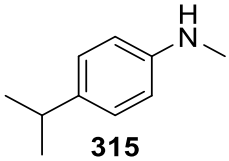
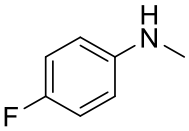
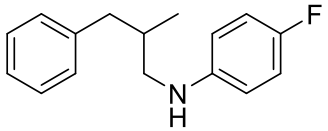
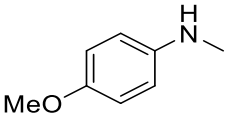
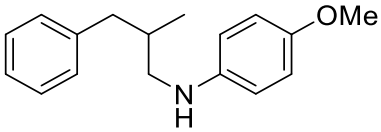
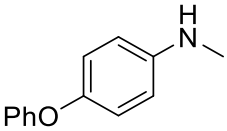
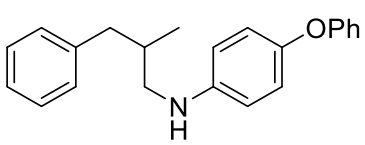
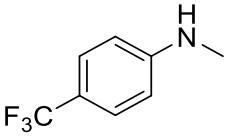
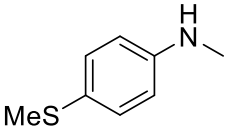
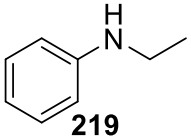
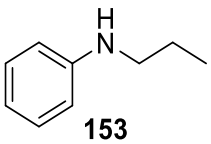
Über Korrelationsspektren konnte die Struktur **340a**-**Ts** soweit wie möglich aufgeklärt werden: Neben den Signalen im aromatischen Bereich ($\delta$ = 6.63-7.74 ppm) sowie des für die Methyl-Gruppe am Tosylamid charakteristischen Singulett-Signals bei $\delta$ = 2.41 ppm sind im Tieffeld noch 6 weitere Signale zu erkennen. Bei einer Verschiebung von $\delta$ = 3.98 ppm sowie bei $\delta$ = 3.45 ppm sind einmal die benzylischen $CH_2$-Protonen (●) sowie die durch die neue Bindung entstandene $CH_2$-Brücke (Δ) zu erkennen. Des

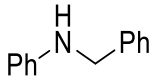
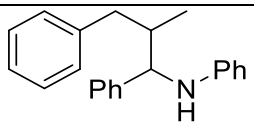
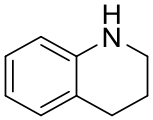
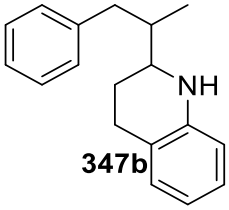
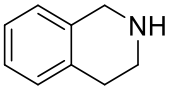
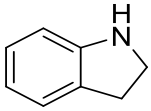
Weiteren ergibt sich ein Singulett-Signal mit einer Intensität von 6, das den beiden Methyl-Gruppen zugeordnet werden kann (*). Im $^{13}C$ NMR Spektrum sowie im DEPT ist überdies bei einer Verschiebung von $\delta$ = 39.2 ppm ein quartäres C-Atom zu beobachten, das dem die Methyl-Gruppen tragenden C-Atom entspricht. Allerdings sind bereits dem $^{1}H$ NMR Spektrum noch drei weitere Singulett-Signale im Hochfeld zu entnehmen ($\delta$ = 1.57 ppm, 2.45 ppm und 4.31 ppm). Dies spiegelt sich auch im $^{13}C$ NMR Spektrum wieder, das ein zusätzliches $CH_2$-Signal bei $\delta$ = 50.5 ppm, ein weiteres quartäres C-Signal bei $\delta$ = 61.6 ppm sowie im aromatischen Bereich noch Signale aufweist. Leider konnte nicht abschließend geklärt werden, um was für eine Verunreinigung es sich hierbei handelt, zumal der Versuch, wie bereits oben erwähnt, trotz mehrfacher Durchführungen nur einmal gelang. Folglich schließt die in Tabelle 70, Eintrag 3 angegebene Ausbeute auch die Verunreinigung mit ein.

Zum Schluss wurden noch Umsetzungen des β-Methylstyrols (**293**) mit verschiedenen, sekundären *N*-arylierten Aminen angestrebt (Tabelle 71).

**Tabelle 71**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von β-Methylstyrol (**293**) mit sekundären *N*-arylierten Aminen in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.



| Nr. | Amin | Produkt | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **213** |  **342b** | 31 | 1:99 |
| 2 |  **315** | - | - | - |
| 3 |  **216** |  **343b** | 65 | 2:98 |
| 4 |  **26** |  **344b** | 44 | 5:95 |
| 5 |  **316** |  **345b** | 14 | 1:99 |
| 6 |  **218** | - | - | - |
| 7 |  **273** | - | - | - |
| 8 |  **219** | - | - | - |
| 9 |  **153** | - | - | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 10 |  **220** |  **346b** | 18 | 1:99[c] |
| 11 |  **221** |  **347b** | - | - |
| 12 |  **222** | - | - | - |
| 13 |  **269** | - | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), β-Methylstyrol (**293**, 3.0 mmol, 355 mg), **X** (0.2 mmol, 109 mg, 10 Mol-%), *n*-Hexan (1.0 mL), 180 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Gemäß $^{1}$H NMR betrug das Verhältnis der Diastereomere 61:39.

Zunächst einmal fällt auf, dass im Vergleich zum isomeren α-Methylstyrol (**19**) dieses Styrol **293** wesentlich weniger reaktiv ist, so dass die entsprechenden Hydroaminoalkylierungsprodukte in wesentlich schlechteren Ausbeuten erhalten wurden (Tabelle 71, Einträge 1-5). Der bei den substituierten *N*-Methylanilinen **213**, **315**, **216** bereits beobachtete Reaktivitätstrend bestätigte sich jedoch. Während das methylsubstituierte Amin **213** nur zu einer moderaten Ausbeute an **342b** gelangte und das isopropylsubstituierte wiederum keinerlei Reaktivität zeigte, konnte mit dem elektronenarmen aromatischen System in **216** die beste Ausbeute von 65 % an **343b** erreicht werden (Tabelle 71, Einträge 1-3). Die mit Elektronendonatoren substituierten Edukte **26** und **316** hingegen lieferten wiederum schlechte bis moderate Ausbeuten an **344b** und **345b**. Alle weiteren Amine (*N*-alkylierte Aniline **219** und **153** wie auch die cyclischen Verbindungen **222** und **269**, Tabelle 71, Einträge 8 und 9 sowie 12 und 13) zeigten in der GC-Analyse des rohen Reaktionsgemisches keinerlei Umsatz. Es konnten hingegen stets die Signale der Edukte wiedererkannt werden. Einzig das *N*-Phenylbenzylamin (**220**) konnte mit einer schlechten Ausbeute an das β-Methylstyrol (**293**) addiert werden, wobei als Produkt, wie auch in den anderen Fällen nur das lineare **346b** entstand. Letzteres stellt eine diastereomere Verbindung dar und das

Verhältnis beider Diastereomere konnte über das $^{1}$H NMR Spektrum bestimmt werden. Im Falle des 1,2,3,4-Tetrahydrochinolins (**221**) konnte zwar kein Produkt **347b** isoliert werden, aber im GC-MS war ein deutliches, diesem Molekül zuzuordnendes $M^{+}$-Signal erkennbar.

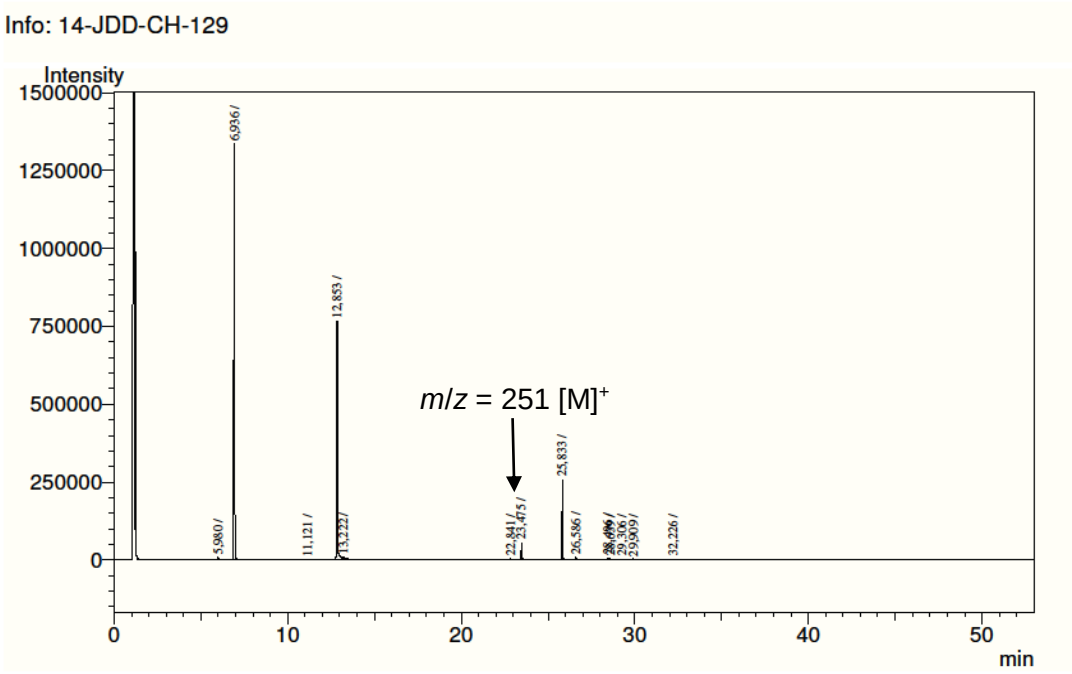
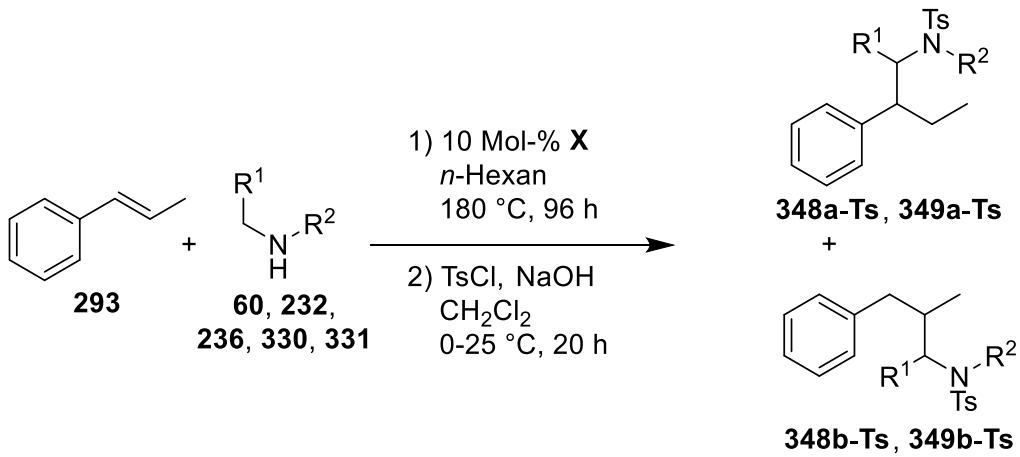
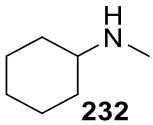
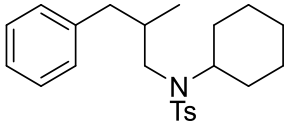
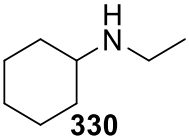
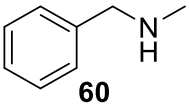
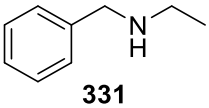
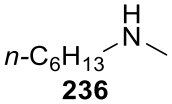
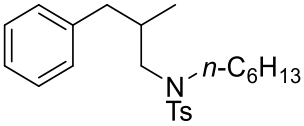



**Abb. 50**: GC-Analyse der hydrolysierten Reaktionsmischung des Versuchs aus Tabelle 71, Eintrag 18.

Es wurden schließlich die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von β-Methylstyrol (**293**) mit verschiedenen sekundären Dialkylaminen in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X** experimentell überprüft (Tabelle 72).

**Tabelle 72**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von β-Methylstyrol (**293**) mit sekundären Dialkylaminen in Gegenwart des Ti-Mono(formamidinat)-Komplexes **X**.




| Nr. | Amin | Produkt | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a/b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  **232** |  **348b-Ts** | 38 | 1:99 |
| 2 |  **330** | - | - | - |
| 3 |  **60** | - | - | - |
| 4 |  **331** | - | - | - |
| 5 |  **236** |  **349b-Ts** | 41[c] | 1:99 |

[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), β-Methylstyrol (**293**, 3.0 mmol, 355 mg), **X** (0.2 mmol, 109 mg, 10 Mol-%), *n*-Hexan (1.0 mL), 180 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL). Die Produkte wurden als Tosylamide isoliert. Ausbeute an isoliertem, tosyliertem Produkt **b**-**Ts**. [b] GC-Analyse vor Tosylierung und Säulenchromatographie. [c] Die Reaktion fand nur an der Methyl-Gruppe statt.

Überraschenderweise erwies sich das Styrol **293** in diesen Fällen als nicht weniger reaktiv im Vergleich zu dem isomeren Alken **19**, denn es konnte sowohl *N*-Cyclohexylmethylamin (**232**) als auch *N*-Hexylmethylamin (**236**)

erfolgreich zu den Hydroaminoalkylierungsprodukten **348b**-**Ts** und **349b**-**Ts** umgesetzt werden, bei einer gleichbleibend hohen Regioselektivität (Tabelle 72, Einträge 1 und 5). Alle weiteren getesteten Dialkylamine **330**, **60** und **331** zeigten keinerlei Reaktionsfähigkeit (Tabelle 72, Einträge 2-4).

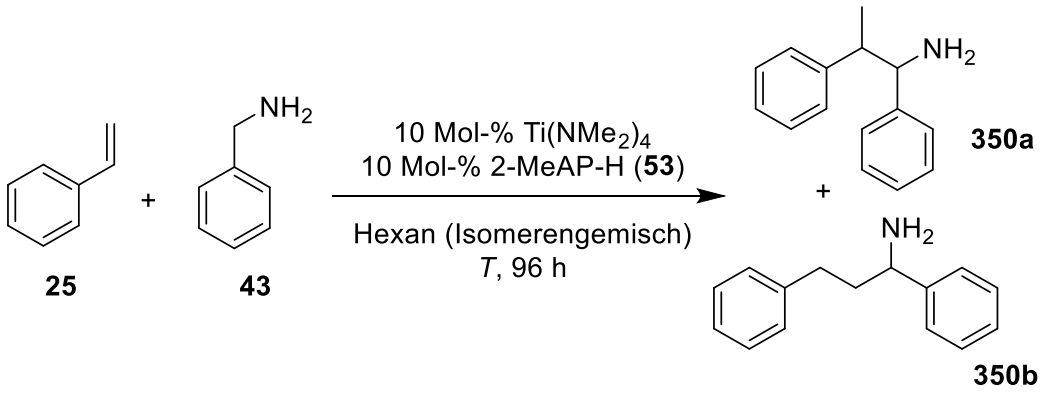
Zusammenfassend sollte an dieser Stelle festgehalten werden, dass mit Komplex **X** ein einfach zugänglicher Katalysator für die bis dahin noch nicht mit Gruppe 4 mögliche intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1,1- sowie 1,2-disubstituierten Alkenen gefunden worden ist. Bei Umsetzung der α- wie auch β-Methylstyrole konnten hervorragende Regioselektivitäten erreicht werden, wobei bei den β-Methylstyrolen die Reaktion stets am weniger gehinderten β-C-Atom stattfand und somit ein weiterer Syntheseweg zu den 3-Phenylpropylamin-Derivaten möglich ist.

## 5.6 Intermolekulare Reaktionen von primären Aminen und von Alkoholen

Da mit den zuvor noch nicht in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung getesteten Aminopyridinato-Liganden eine neue Klasse an Katalysatoren erschlossen worden war, wurden Studien zur C-H-Aktivierung primärer Amine und Alkohole angestrengt. Beide Substanzklassen konnten bis dato mit frühen Übergangsmetallkatalysatoren noch nicht erfolgreich intermolekular an Alkene addiert werden.

Zunächst wurde Benzylamin (**43**) mit Styrol (**25**) in Gegenwart eines vorgerührten Gemisches aus 10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$ und 10 Mol-% 2-MeAP-H (**53**) in einem verschlossenen Schlenkrohr für 96 Stunden auf unterschiedliche Temperaturen erhitzt (Tabelle 73).

**Tabelle 73**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit Benzylamin (**43**) in Gegenwart des 1:1-Katalysatorsystems aus $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**).

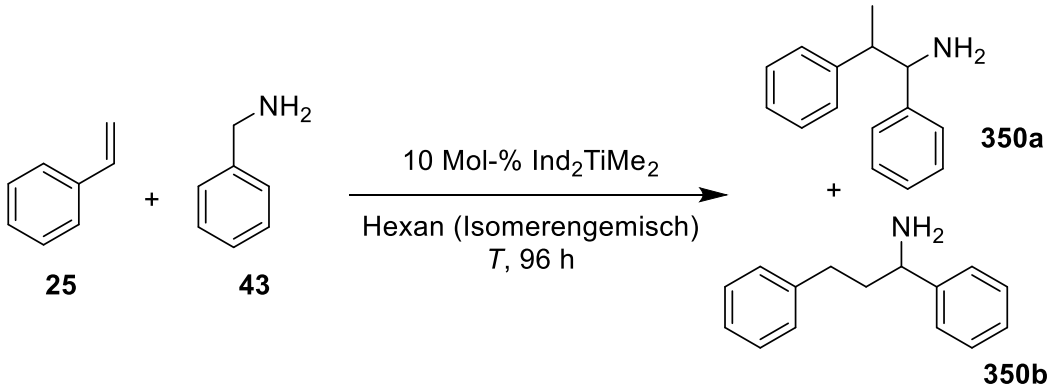



| Nr. | *T* [°C] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | 80 | - | - |
| 2 | 100 | - | - |
| 3 | 120 | - | - |
| 4 | 140 | - | - |
| 5 | 160 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: Benzylamin (**43**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22 mg, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), *T*, 96 h.

Leider konnte bei keiner der untersuchten Temperaturen ein Umsatz festgestellt werden, im GC waren stets die Signale der Edukte eindeutig zuzuordnen. Um zu überprüfen, ob ein anderes Katalysatorsystem für diese Reaktion geeigneter sei, wurde im Anschluss der für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrolen bei tieferer Temperatur wirksame Ti-Komplex $Ind_2TiMe_2$ getestet (Tabelle 74).

**Tabelle 74**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit Benzylamin (**43**) in Gegenwart des Katalysators $Ind_2TiMe_2$.




| Nr. | *T* [°C] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | 80 | - | - |
| 2 | 100 | - | - |
| 3 | 120 | - | - |
| 4 | 140 | - | - |
| 5 | 160 | ? | ? |

[a] Reaktionsbedingungen: Benzylamin (**43**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ind_2TiMe_2$ (0.2 mmol, 68 mg, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), *T*, 96 h.

Auch in diesen Experimenten wurden 10 Mol-% des Katalysators eingesetzt und im Temperaturbereich zwischen 80-140 °C (Tabelle 74, Einträge 1-4) wurden wiederum nach GC-Analyse nur die Signale der Edukte detektiert. Überaschenderweise wurde bei der Analyse des hydrolysierten Reaktionsgemisches aus Tabelle 74, Eintrag 5 folgendes Chromatogramm erhalten (Abb. 51).

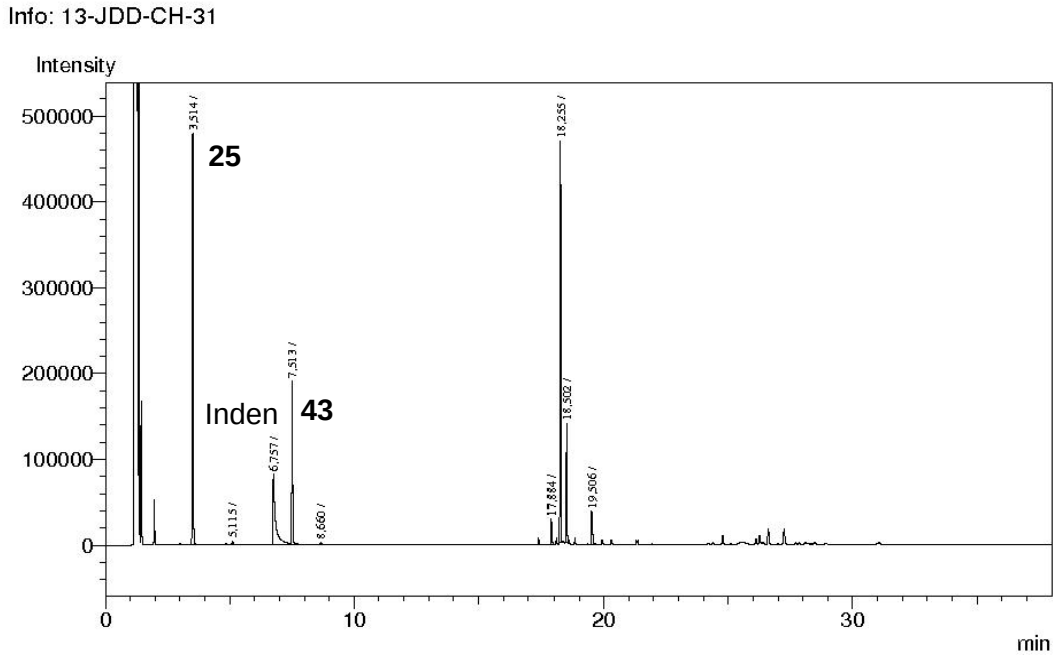



**Abb. 51**: GC-Analyse der hydrolysierten Reaktionsmischung aus Tabelle 74, Eintrag 5.

Neben den Edukt-Signalen bei den Retentionszeiten *t* = 3.5 min (**25**) und *t* = 7.5 min (**43**) sowie dem Signal des Liganden Inden bei *t* = 6.8 min sind in dem für die Produkte der intermolekularen Hydroaminoalkylierung typischen Retentionszeitfenster von *t* = 17.9 min bis *t* = 19.5 min deutlich vier Signale zu erkennen. Leider ergab eine GC-MS-Analyse des Gemisches keinen Aufschluss über die vermeintlich erhaltenen Produkte, so dass im Anschluss versucht wurde, das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch aufzureinigen. Da eine Detektion der Fraktionen per UV-Licht nicht möglich war, wurde mit 1%iger ethanolischer Ninhydrin-Lösung angefärbt. Es wurden 3 Fraktionen erhalten, wobei die Hauptfraktion, die auch gemäß GC-Analyse die Signale bei *t* = 18.26 min sowie *t* = 18.30 min enthielt, folgendes $^{1}$H NMR Spektrum ergab (Abb. 52).

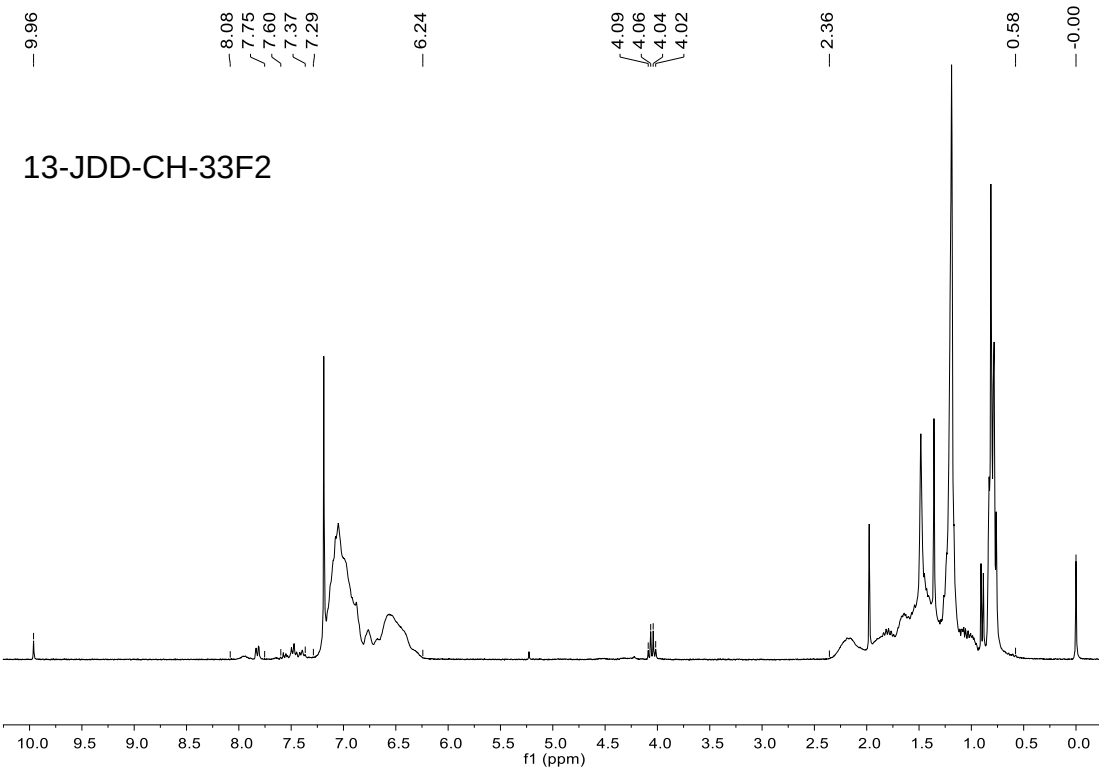
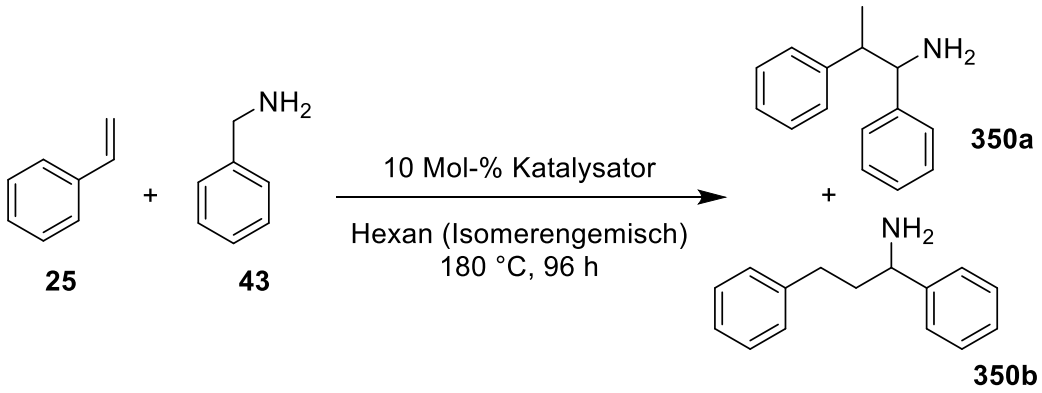



**Abb. 52**: $^{1}$H NMR Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) der Hauptfraktion nach Säulenchromatographie des Experiments aus Tabelle 74, Eintrag 5.

Wie deutlich zu erkennen ist, konnte über NMR-Analyse wiederum keine Aussage zur Bildung der Produkte **350a** und/oder **350b** getroffen werden, da nur stark verbreiterte Signale erhalten werden konnten. Das Quartett bei $\delta$ = 4.06 ppm ist Essigsäureethylester zuzuordnen.

Auf Grund dieser Beobachtung wurden im Folgenden bei 180 °C als Reaktionstemperatur alle bis dato entwickelten Katalysatoren in der intermolekularen Reaktion zwischen Benzylamin (**43**) und Styrol (**25**) getestet, wobei zunächst einmal noch $Ind_2TiMe_2$ Anwendung fand, um eine geeignetere Aufreingungsmethode über Derivatisierung der Produkte zu finden (Tabelle 75).

**Tabelle 75**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit Benzylamin (**43**) in Gegenwart der neu entwickelten Katalysatoren.




| Nr. | Katalysator [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | $Ind_2TiMe_2$ | ? | ? |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ | - | - |
| 3 | $Ti(NMe_2)_4$ + **53** [10 Mol-%] | - | - |
| 4 | **II** | - | - |
| 5 | **VII** | - | - |
| 6 | **X** | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: Benzylamin (**43**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), Katalysator (0.2 mmol, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 180 °C, 96 h.

Wiederum einzig mit $Ind_2TiMe_2$ als Katalysator konnte im GC ein Umsatz zu etwaigen Produkten beobachtet werden (Tabelle 75, Eintrag 1), während hingegen alle weiteren Komplexe (Tabelle 75, Einträge 2-6) inaktiv für diese Reaktion waren. Es wurde dann zunächst versucht, das Reaktionsgemisch zu acetylieren (Abb. 53).[112]

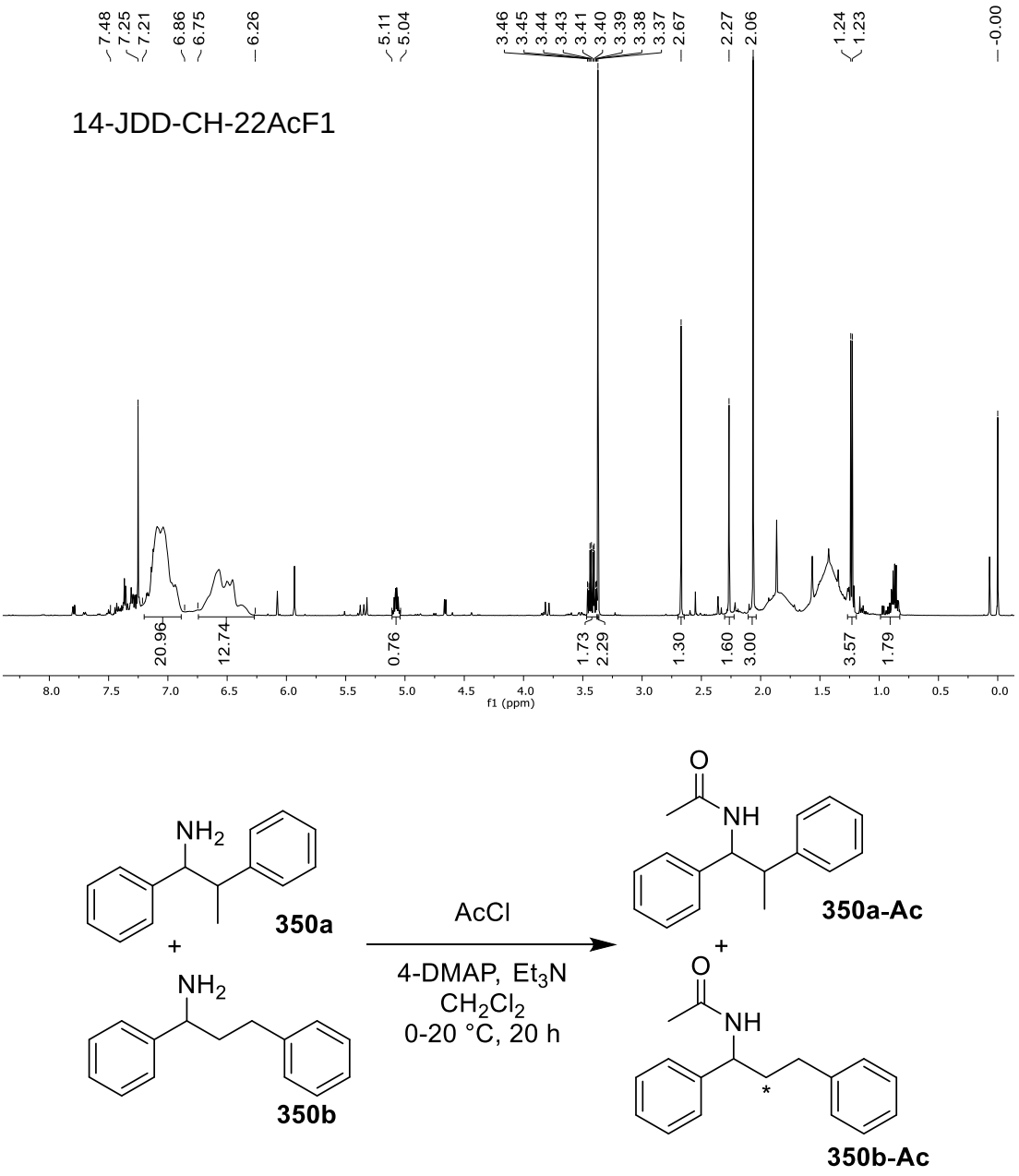


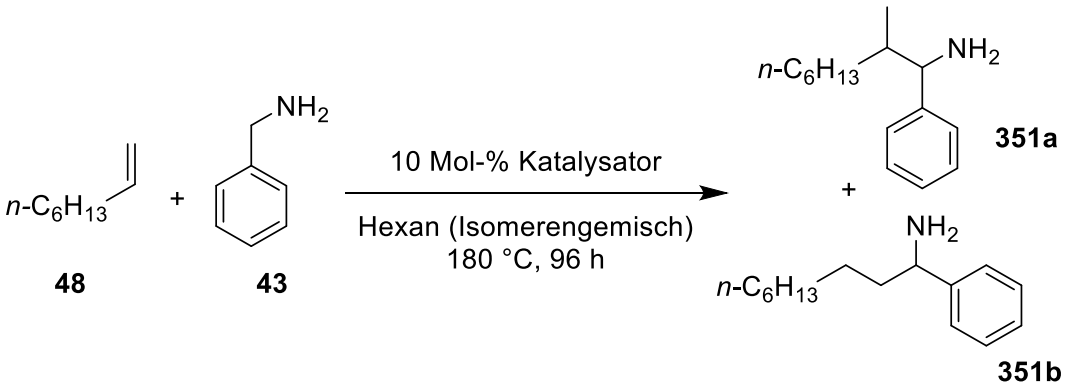

**Abb. 53**: $^{1}$H NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) der Hauptfraktion nach Acetylierung sowie Säulenchromatographie des Experiments aus Tabelle 75, Eintrag 1.

Es wurde wiederum eine hoch viskose Hauptfraktion (ca. 140 mg) nach Acetylierung und säulenchromatographischer Aufarbeitung erhalten, deren $^{1}$H NMR-Analyse allerdings leider auch nur wenig Aufschluss gibt, ob tatsächlich die gewünschten Produkte **350a**-**Ac** und **350b**-**Ac** gebildet worden waren. Zwar ließe sich das Dublett bei $\delta$ = 1.24 ppm der Methyl-Gruppe des verzweigten Produktes **350a**-**Ac** und das Dublett von Dublett bei $\delta$ = 3.43 ppm den Protonen der diastereotopen, mit „*“ gekennzeichneten $CH_2$-Gruppe in

**350b**-**Ac** zuordnen, aber das $^{1}$H NMR Spektrum zeigt des Weiteren nicht nur eine Verunreinigung der Probe an, sondern auch die Intensitäten der stark verbreiterten Signale im aromatischen Bereich stimmen keineswegs mit den erwarteten Ergebnissen überein. Zudem führte der Versuch einer Tosylierung nach Beendigung des Versuchs gemäß der Standardbedingungen für die Tosylierung (s. Experimental Section) zu keinerlei aussagekräftigen NMR-Spektren. Eine Möglichkeit der Aufarbeitung für zukünftige Studien stellt an dieser Stelle sicherlich die präparative HPLC bzw. eine Aufreinigung per automatisierter Säulenchromatographie dar. Bei letztgenannter Aufarbeitungsmethode ist es möglich einen Bereich an Wellenlängen in der Detektion der Produkte abzudecken.

Es wurde im Folgenden noch versucht 1-Octen (**48**) sowie weitere primäre Amine umzusetzen, wobei der Erfolg der Reaktion über GC-Analytik überprüft wurde.

**Tabelle 76**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) mit Benzylamin (**43**) in Gegenwart der neu entwickelten Katalysatoren.



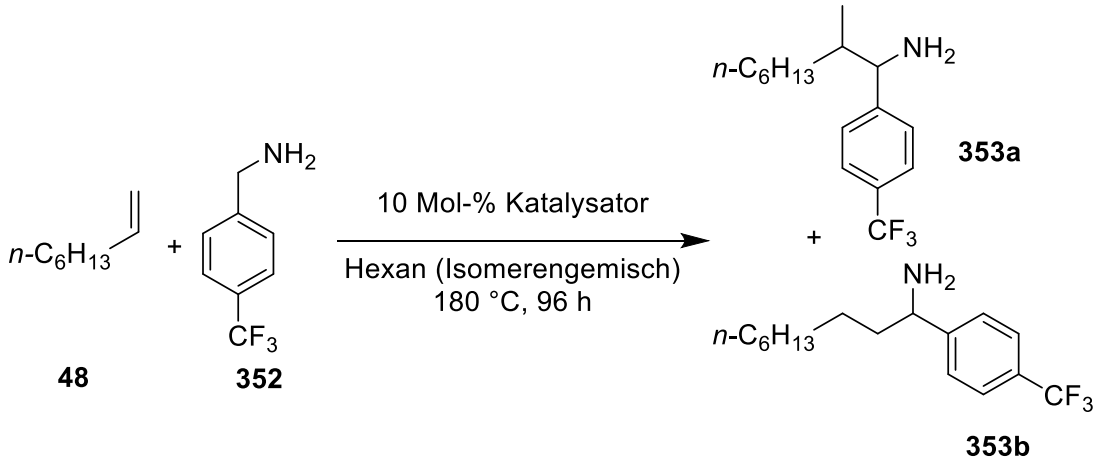

| Nr. | Katalysator [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | $Ind_2TiMe_2$ | - | - |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ | - | - |
| 3 | $Ti(NMe_2)_4$ + **53** [10 Mol-%] | - | - |
| 4 | **II** | - | - |
| 5 | **VII** | - | - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 6 | **X** | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: Benzylamin (**43**, 2.0 mmol, 214 mg), 1-Octen (**48**, 3.0 mmol, 337 mg), Katalysator (0.2 mmol, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 180 °C, 96 h.

Die Addition von Benzylamin (**43**) an 1-Octen (**48**) gelang unter Katalyse aller untersuchten Ti-Verbindungen nicht. Nach der Reaktion wurden stets die Edukte detektiert. Um eine Acidifizierung des am Benzylamin gebundenen und im Schritt der Aziridin-Bildung abzuspaltenden Protons zu erreichen, wurde dann noch 4-(Trifluormethyl)benzylamin (**352**) als Edukt für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) getestet. Letzteres wurde dem Styrol (**25**) gegenüber bevorzugt, da die ersten erfolgreichen intermolekularen Hydroaminoalkylierungen auch zunächst mit diesem Alken erreicht worden waren (Tabelle 77).

**Tabelle 77**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) mit 4-(Trifluormethyl)benzylamin (**352**) in Gegenwart der neu entwickelten Katalysatoren.



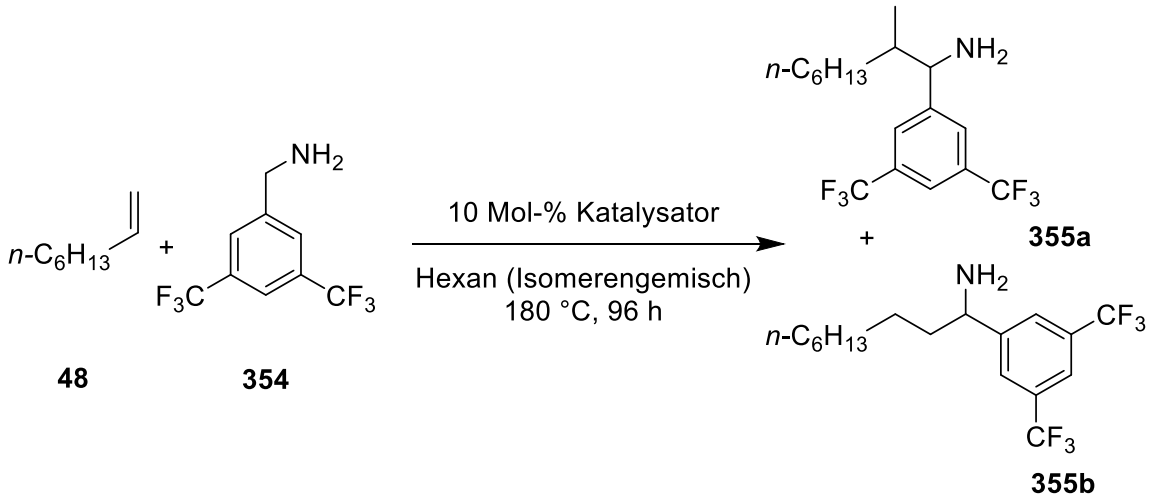

| Nr. | Katalysator [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | $Ind_2TiMe_2$ | - | - |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ | - | - |
| 3 | $Ti(NMe_2)_4$ + **53** [10 Mol-%] | - | - |
| 4 | **II** | - | - |
| 5 | **VII** | - | - |
| 6 | **X** | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: 4-(Trifluoromethyl)benzylamin (**352**, 2.0 mmol, 350 mg), 1-Octen (**48**, 3.0 mmol, 337 mg), Katalysator (0.2 mmol, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 180 °C, 96 h.

Weder unter Einsatz der bereits bekannten Metallkomplexe $Ind_2TiMe_2$ oder $Ti(NMe_2)_4$ (Tabelle 77, Einträge 1 und 2) noch unter Verwendung der in der vorliegenden Arbeit entwickelten Komplexsysteme **II**, **VII** sowie **X** (Tabelle 77, Einträge 3-6) wurde ein Umsatz zu den erhofften Produkten **353a** und **353b** erhalten.

Der Gebrauch von 3,5-Bis(trifluormethyl)benzylamin (**354**) als Edukt begründete sich in der noch stärkeren Acidifizierung des im entscheidenden Schritt des Katalysecyclus zu abstrahierenden Protons (Tabelle 78).

**Tabelle 78**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) mit 3,5-Bis(trifluormethyl)benzylamin (**354**) in Gegenwart der neu entwickelten Katalysatoren.



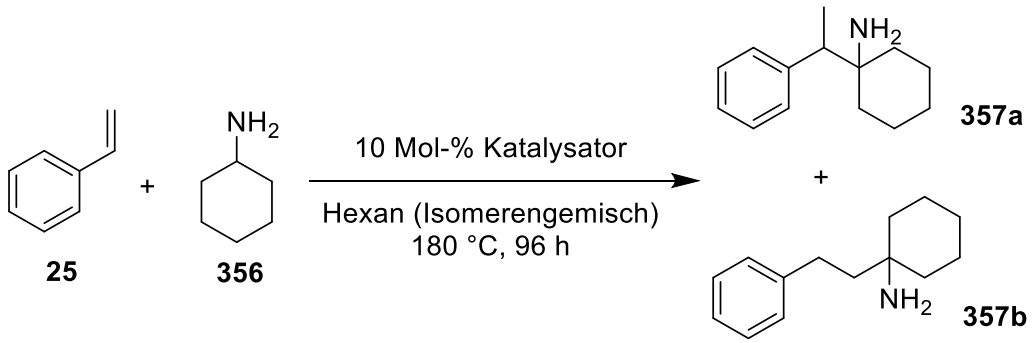

**48** **354**

| Nr. | Katalysator [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | $Ind_2TiMe_2$ | - | - |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ | - | - |
| 3 | $Ti(NMe_2)_4$ + **53** [10 Mol-%] | - | - |
| 4 | **II** | - | - |
| 5 | **VII** | - | - |
| 6 | **X** | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: 3,5-Bis(trifluormethyl)benzylamin (**354**, 2.0 mmol, 486 mg), 1-Octen (**48**, 3.0 mmol, 337 mg), Katalysator (0.2 mmol, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 180 °C, 96 h.

Leider war auch in diesem Fall keinerlei Umsatz hin zu den etwaigen Produkten zu beobachten. Allerdings muss bei diesen Studien bedacht werden, dass bislang in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Alkenen eine Substitution durch die $CF_3$-Gruppe am sekundären Amin nicht toleriert wurde. Folglich wurde noch ein weiteres primäres Amin, das Cyclohexylamin (**356**) als Substrat für diese Umsetzung näher untersucht (Tabelle 79).

**Tabelle 79**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit Cyclohexylamin (**356**) in Gegenwart der neu entwickelten Katalysatoren.



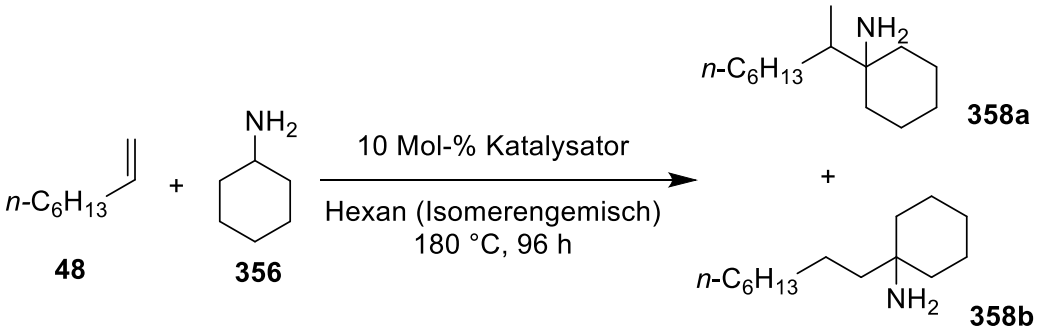

| Nr. | Katalysator [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | $Ind_2TiMe_2$ | - | - |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ | - | - |
| 3 | $Ti(NMe_2)_4$ + **53** [10 Mol-%] | - | - |
| 4 | **II** | - | - |
| 5 | **VII** | - | - |
| 6 | **X** | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: Cyclohexylamin (**356**, 2.0 mmol, 198 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), Katalysator (0.2 mmol, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 180 °C, 96 h.

Mit Styrol (**25**) als Kopplungspartner konnte mit den bereits untersuchten Katalysatoren wiederum keine Produktbildung beobachtet werden, so dass

parallel zu diesen Experimenten noch das 1-Octen (**48**) als Edukt getestet wurde (Tabelle 80).

**Tabelle 80**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) mit Cyclohexylamin (**356**) in Gegenwart der neu entwickelten Katalysatoren.

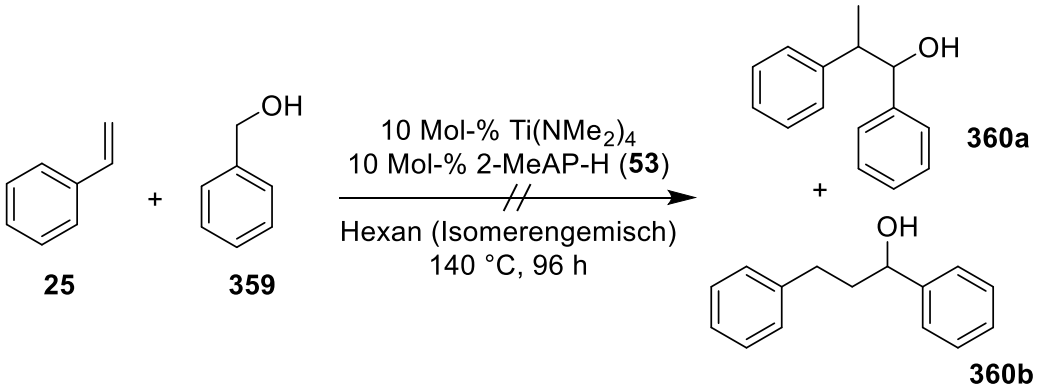



| Nr. | Katalysator [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | $Ind_2TiMe_2$ | - | - |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ | - | - |
| 3 | $Ti(NMe_2)_4$ + **53** [10 Mol-%] | - | - |
| 4 | **II** | - | - |
| 5 | **VII** | - | - |
| 6 | **X** | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: Cyclohexylamin (**356**, 2.0 mmol, 198 mg), 1-Octen (**48**, 3.0 mmol, 337 mg), Katalysator (0.2 mmol, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 180 °C, 96 h.

Auch in diesen Fällen wurde keine Bildung von **358a** und/oder **358b** beobachtet, weder in Gegenwart der literaturbekannten Ti-Verbindungen (Tabelle 80, Einträge 1 und 2) noch unter Zusatz der Systeme **II**, **VII** oder **X** (Tabelle 80, Einträge 3-6).

Ähnlich wie die primären Amine war es bislang auch nicht möglich primäre Alkohole entsprechend einer C-H-Aktivierung umzusetzen. Mit dem so erfolgreich in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung eingesetzten 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe wurde dann noch die Reaktion zwischen Benzylalkohol (**359**) und Styrol (**25**) betrachtet (Schema 122).




**Schema 122**: Angestrebte Umsetzung von Benzylalkohol (**359**) mit Styrol (**25**).

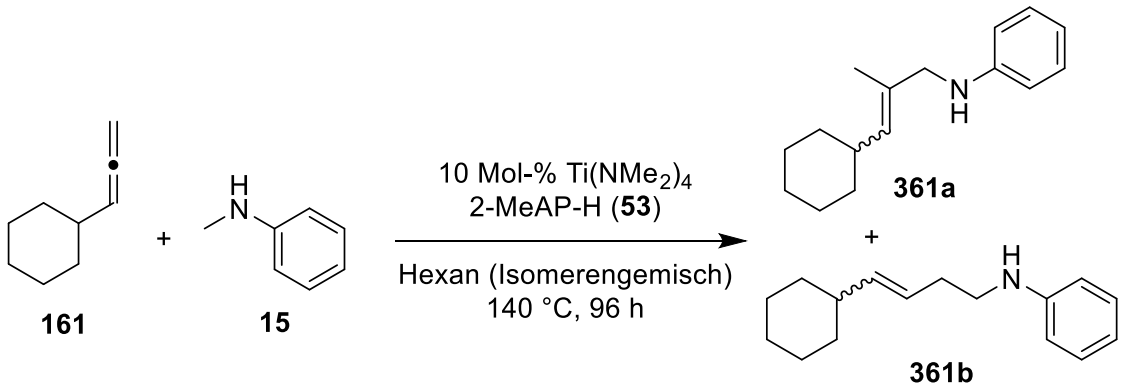
Unter Standardreaktionsbedingungen (10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$, 10 Mol-% 2-MeAP-H (**53**), 140 °C, 96 h, verschlossenes Schlenkrohr, Hexan als Isomerengemisch) wurde sofort nach Zugabe des Alkohols **359** zu der über Nacht vorgerührten, dunkelroten Katalysatormischung eine Verfärbung hin zu türkis-blau beobachtet. Nach der entsprechenden Reaktionszeit wurde schließlich wiederum keine Produktbildung beobachtet. Ursächlich hierfür könnte die hohe Oxophilie des Ti-Zentrums der sich bildenden Komplexe sein, die dann letztlich zu einer Inaktivierung des Katalysators führen.

Zusammenfassend sollte an dieser Stelle erwähnt werden, dass die Umsetzung von Styrol (**25**) mit Benzylamin (**43**) unter katalytischer Wirkung von $Ind_2TiMe_2$ als sehr vielversprechend betrachtet werden muss. Allerdings ist es unabdingbar eine geeignete Aufreinigungsmethode für diese Reaktion zu finden.

## 5.7 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Allenen

Da die unter Zusatz von 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe durchgeführten Hydroaminoalkylierungen von Alkenen mit *N*-Methylanilin (**15**) erfolgreich waren, wurden im Folgenden Studien zu entsprechenden Reaktionen von Allenen unternommen. Versuche, diese in einer solchen Reaktion umzusetzen, waren bereits unter Katalyse von $Ti(NMe_2)_4$ und $Ind_2TiMe_2$ erfolglos verlaufen.[90] So wurde in einem ersten orientierenden Versuch die Reaktivität von kommerziell erhältlichem Cyclohexylallen (**161**) getestet (Tabelle 81).

**Tabelle 81**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Cyclohexylallen (**161**) mit *N*-Methylanilin (**15**) unter Zusatz von $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**).




| Nr. | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | - | - | - |
| 2 | 10 | ? | ? |
| 3 | 20 | ? | ? |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Cyclohexylallen (**161**, 3.0 mmol, 367 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22 mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h.

Hierzu wurde unter den üblichen Reaktionsbedingungen (140 °C, 96 h, Hexan als Lösungsmittel, verschlossenes Schlenkrohr) Amin **15** und Allen **161** zu den Katalysatormischungen gegeben. Wie bereits beobachtet, katalysierte $Ti(NMe_2)_4$ die Reaktion als solche nicht (Tabelle 81, Eintrag 1). Unter Zusatz

der Ligandenvorstufe **53** hingegen, sei es in einem 1:1- oder 1:2-Verhältnis, konnte im GC eine gewisse Produktbildung beobachtet werden. Nach Säulenchromatographie wurde eine Fraktion, die die entsprechenden Signale nach Messung im GC aufwiesen (s. Abb. 54), als gelbes Öl erhalten (ca. 23 mg), dessen $^{1}$H NMR Spektrum jedoch wenig Rückschlüsse auf die Struktur des entstandenen bzw. der entstandenen Produkte zuließ (Abb. 54).

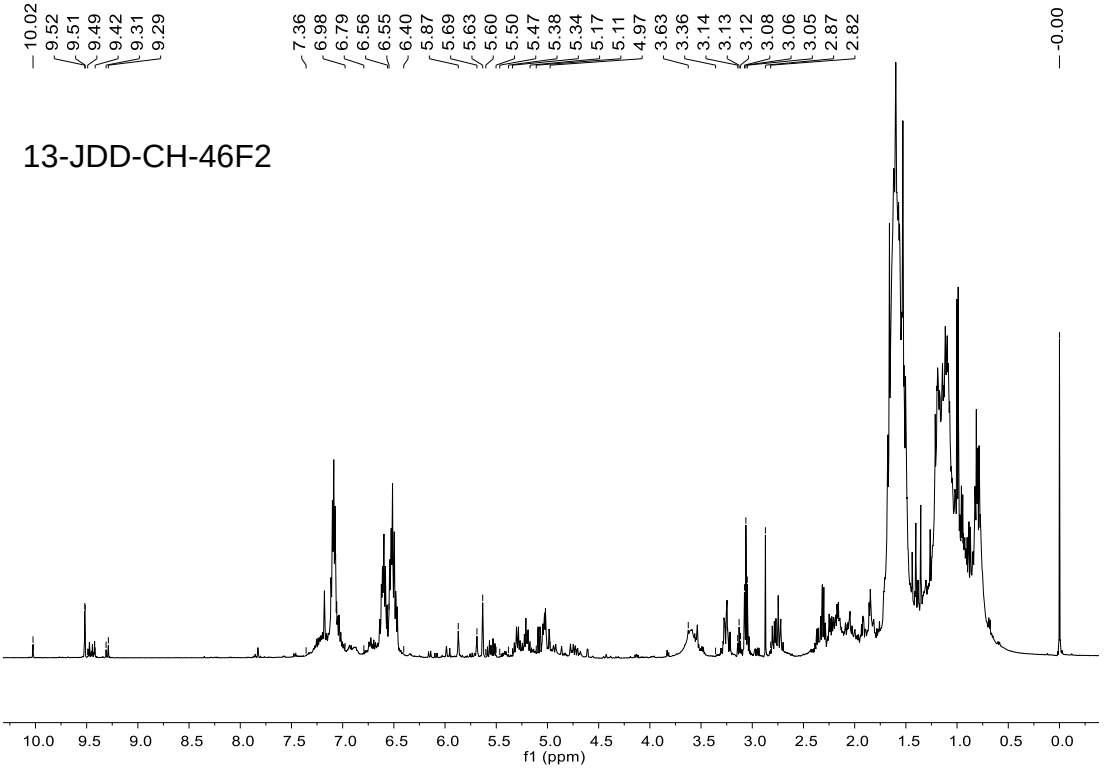
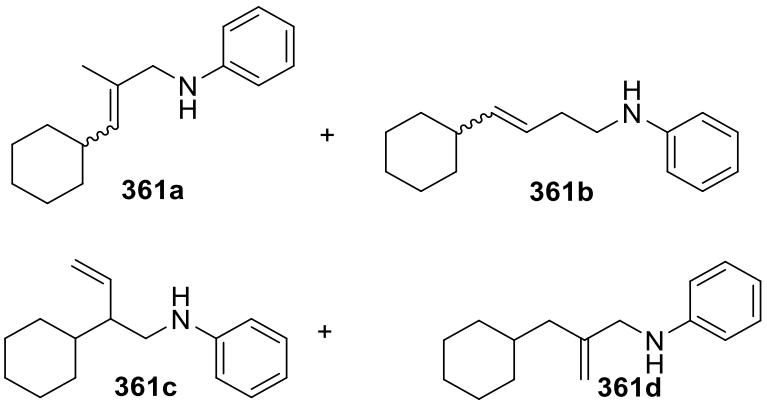



**Abb. 54**: $^{1}$H NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) der zweiten Fraktion der Säulenchromatographie des Versuchs aus Tabelle 140, Eintrag 2.

Zunächst fallen im Tieffeld ($\delta$ = 9-10 ppm) mehrere Signale auf, die sich leider auch über die entsprechenden Korrelationsspektren nicht eindeutig zuordnen ließen. Im aromatischen Bereich hingegen ist das für den Phenylring des/der Produkte typische Muster zu erkennen. Zwischen $\delta$ = 4.97 ppm und $\delta$ = 5.87 ppm sind deutlich mehrere, auch überlagerte Signalsätze feststellbar. Hierbei gilt es zu bedenken, dass, unter der Prämisse die Hydroaminoalkylierung ist erfolgreich verlaufen, mehrere Additionsprodukte denkbar sind (Schema 123).




**Schema 123**: Mögliche Additionsprodukte der Reaktion zwischen Anilin **15** und Allen **161**.

So lassen sich die Signale in dem Bereich zwischen $\delta$ = 4.5-6.0 ppm zum einen den an der nicht abreagierten Doppelbindung der Verbindungen **361a**-**361d** gebundenen Protonen zuordnen, aber zum anderen auch den Protonen der Allen-Einheit ($\delta$ = 4.7 ppm und $\delta$ = 5.1 ppm). Bei $\delta$ = 3.63 ppm wird überdies ein breites Singulett sichtbar, das dem NH-Proton entsprechen könnte. Die im Hochfeld erscheinenden Signale ließen sich demnach zum einen den Protonen der neu geknüpften Bindungen wie auch den Protonen am Cyclohexylrest zuschreiben. Um zu überprüfen, ob in der Probe noch vorhandenes Cyclohexylallen (**161**) die weitere Strukturaufklärung erschwerte, bot es sich an, dass $^{13}C$ NMR Spektrum näher zu studieren. Bei entsprechender Reaktion des Allens **161** sollte das für die Allen-Bindung charakteristische quartäre C-Atom bei $\delta$ = 207 ppm, sowie die CH-Gruppe bei $\delta$ = 96 ppm und die $CH_2$-Gruppe bei $\delta$ = 75 ppm nicht mehr feststellbar sein. Dies war tatsächlich der Fall, so dass Cyclohexylallen (**161**) abreagiert hat, allerdings kann nicht eindeutig festgestellt werden, ob dies in einer intermolekularen Hydroaminoalkylierung erfolgte. Für weitere Studien diesbezüglich ist es jedoch ratsam eine bessere Aufreinigungsmethode zu finden, da die Säulenchromatographie eine sehr hohe Polarität des Laufmittelgemisches erforderte (EtOAc/PE/$Et_3N$ = 100:1:1). Dadurch wurden auch alle weiteren Verunreinigungen mit in der Fraktion, die die Produkte enthielt, erhalten (Abb. 55).

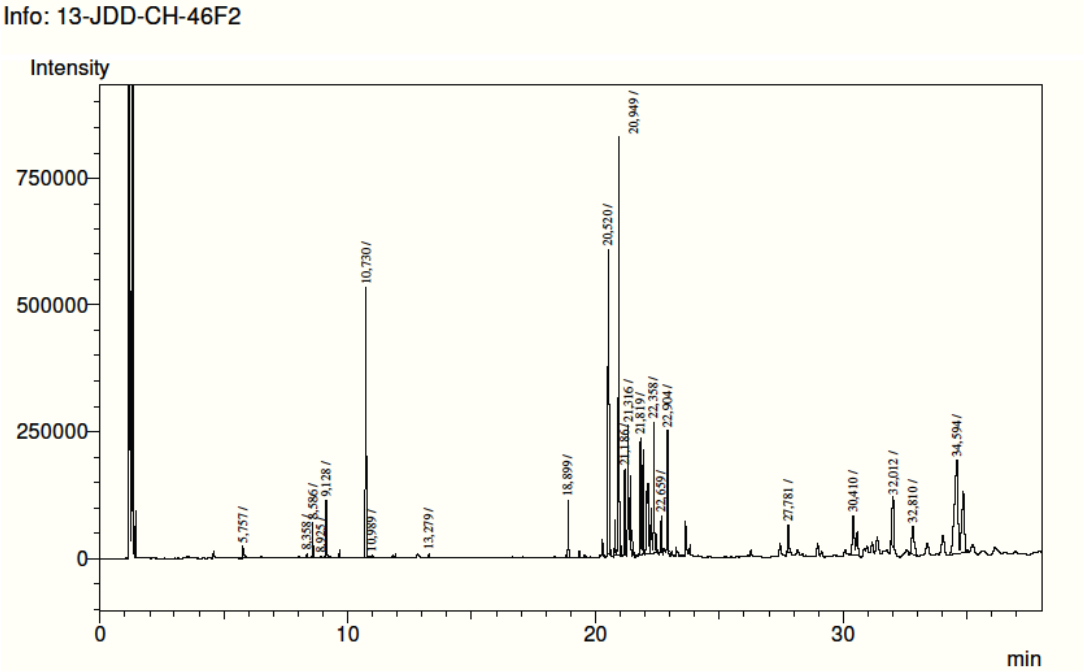
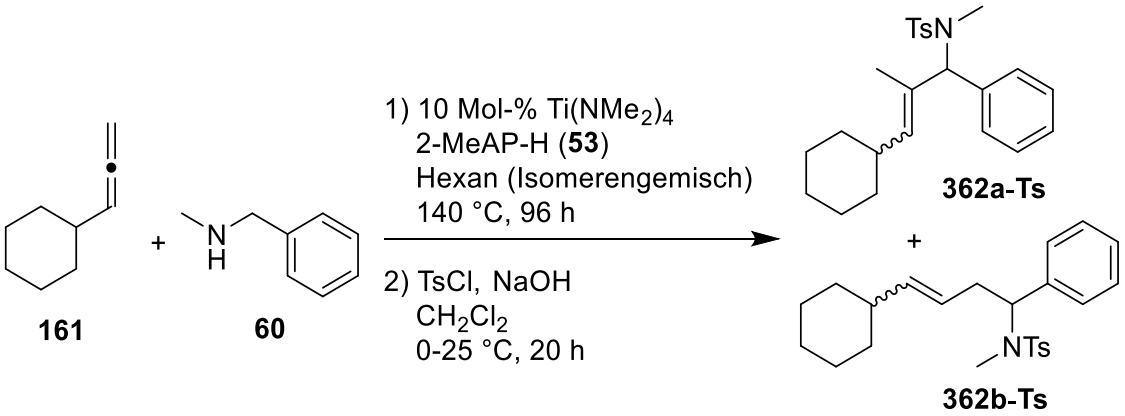



**Abb. 55**: GC-Analyse der NMR-Probe aus Abb. 54.

An diese Versuche sich anschließend wurde *N*-Benzylmethylamin (**60**) mit Cyclohexylallen (**161**) versucht zur Reaktion zu bringen (Tabelle 82).

**Tabelle 82**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Cyclohexylallen (**160**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) unter Zusatz von $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**).



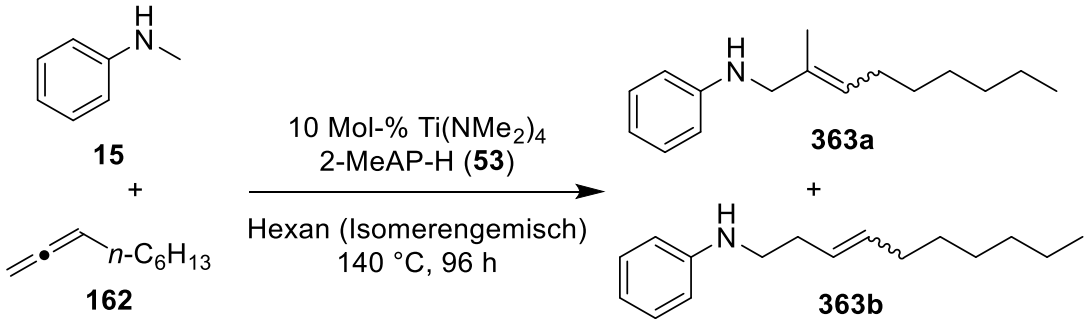
| Nr. | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | - | - | - |
| 2 | 10 | - | - |
| 3 | 20 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: 1) *N*-Benzylmethylamin (**60**, 2.0 mmol, 242 mg), Cyclohexylallen (**161**, 3.0 mmol, 367 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22 mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL).

Im Gegensatz zu den beobachteten Umsätzen im Falle des *N*-Methylanilins (**15**) als Reaktionspartner (s. Tabelle 81) war ein derartiges Verhalten hierbei nicht zu erkennen, nach GC-Analyse wurden lediglich die Signale der Edukte detektiert.

Da 1-Octen (**48**) stets einen zuverlässigen Reaktionspartner in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung dargestellt hatte, wurde dann das Allen-Analogon **162** versucht, in einer solchen Reaktion mit dem sekundären Amin **15** umzusetzen (Tabelle 83).

**Tabelle 83**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1,2-Nonadien (**162**) mit *N*-Methylanilin (**15**) unter Zusatz von $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**).

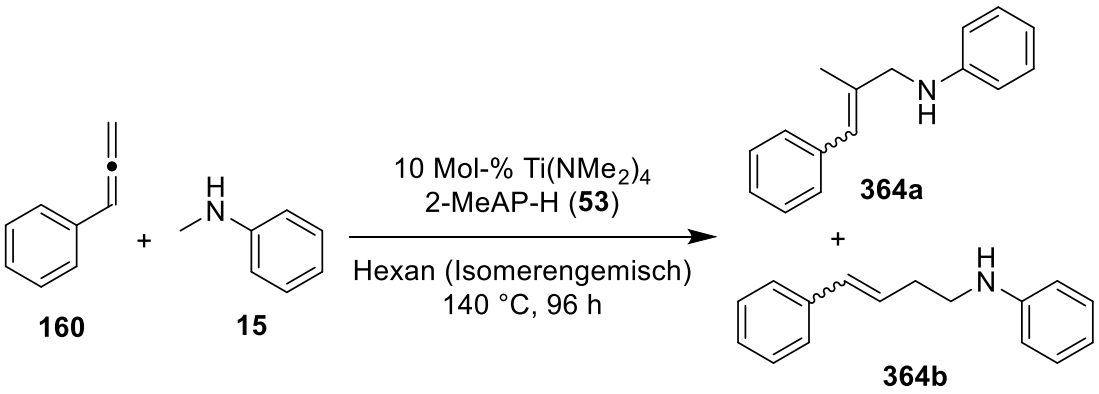



| Nr. | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | - | - | - |
| 2 | 10 | - | - |
| 3 | 20 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), 1,2-Nonadien (**162**, 3.0 mmol, 373 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22 mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h.

Allerdings führten weder diese Versuche (Tabelle 83, Einträge 1-3), unabhängig vom Katalysatorsystem, noch die entsprechenden Reaktionen des Styrol-analogen Allens **160** zu den gewünschten Hydroaminoalkylierungsprodukten **363a**/**363b** bzw. **364a**/**364b**.

**Tabelle 84**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Phenylallen (**160**) mit *N*-Methylanilin (**15**) unter Zusatz von $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**).



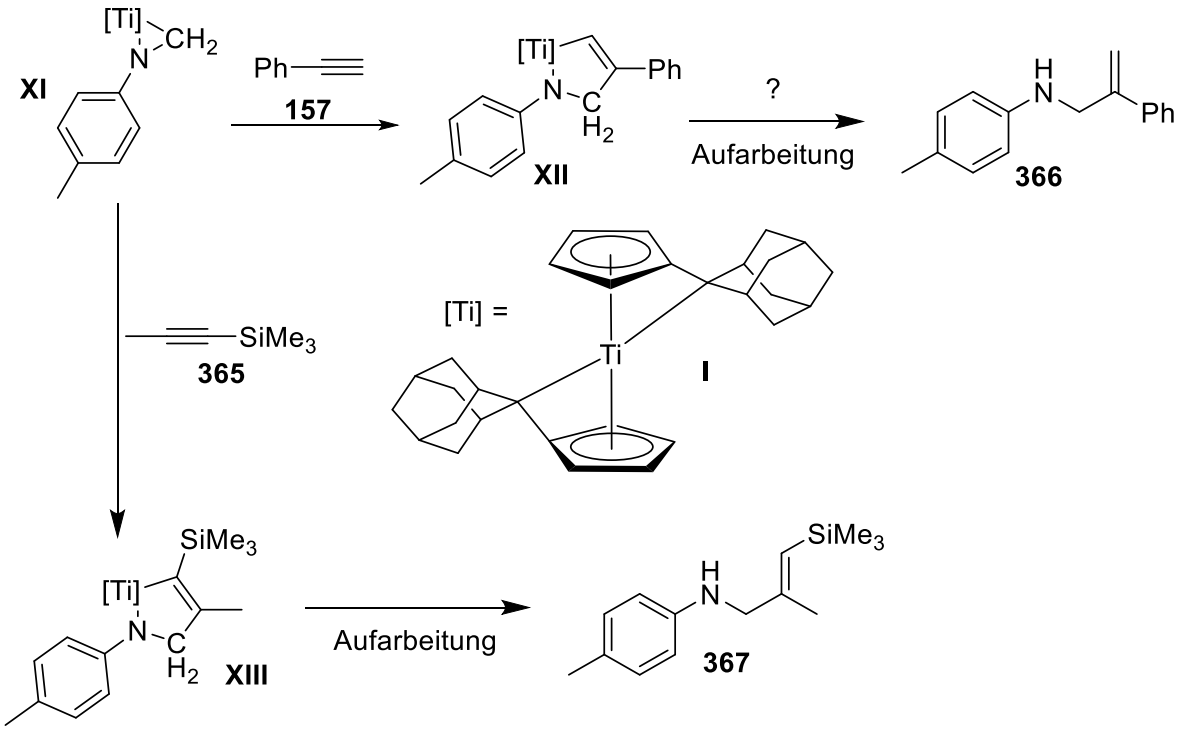

| Nr. | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | - | - | - |
| 2 | 10 | - | - |
| 3 | 20 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Phenylallen (**160**, 3.0 mmol, 349 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22 mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h.

Mit 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe konnte so scheinbar das Allen **161** umgesetzt werden, wobei nach Ermittlung einer geeigneten Aufreinigungsmethode noch zu klären ist, wie dieses Edukt reagiert hat. Mittlerweile ist in Gegenwart eines Aminopyridinato-Ti-Komplexes einzig die Hydroaminierung von Allenen im Arbeitskreis Doye erfolgreich gelungen.[113]

## 5.8 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von endständigen Alkinen

Im Arbeitskreis Beckhaus wurde im Zuge von Studien zu Titanaaziridinen (s. Kapitel 6) beobachtet, dass durch Insertion eines endständigen Alkins in die Aziridineinheit eine Ringerweiterung zum Azatitanacyclopentenderivat erfolgen kann (Schema 124).

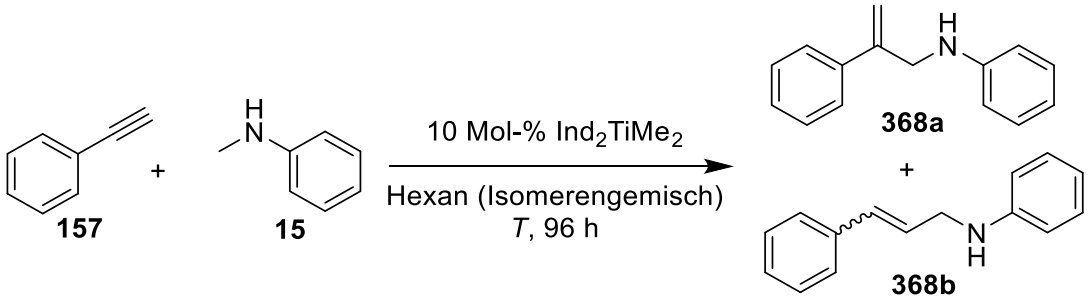



**Schema 124**: Beobachtete Insertion von Alkinen in ein Titanaaziridin.[114]

So ließ sich beispielsweise das Titanaaziridin **XI** erfolgreich mit 1-Trimethylsilylpropin (**365**) zur Verbindung **XIII** umsetzen und nach hydrolytischer Aufarbeitung konnte so das Allylamin **367** erhalten werden. Nun galt es zu klären, ob die untersuchten Ti-Komplexe ein ähnliches Reaktionsverhalten aufwiesen und nach entsprechender Aufarbeitung nach Umsetzung mit Phenylacetylen (**157**) auch das Alken **366** zugänglich sei.

Da die Insertion mit dem Titanaaziridin **XI** bereits bei Raumtemperatur ablief, wurde zunächst in Gegenwart des Katalysators $Ind_2TiMe_2$ für diese Reaktion ein Temperaturscreening durchgeführt (Tabelle 85).

**Tabelle 85**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Phenylacetylen (**157**) mit *N*-Methylanilin (**15**) bei unterschiedlichen Temperaturen und unter Katalyse von $Ind_2TiMe_2$.




| Nr. | *T* [°C] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | 25 | - | - |
| 2 | 40 | - | - |
| 3 | 80 | - | - |
| 4 | 105 | - | - |
| 5 | 140 | - | - |
| 6 | 160 | - | - |

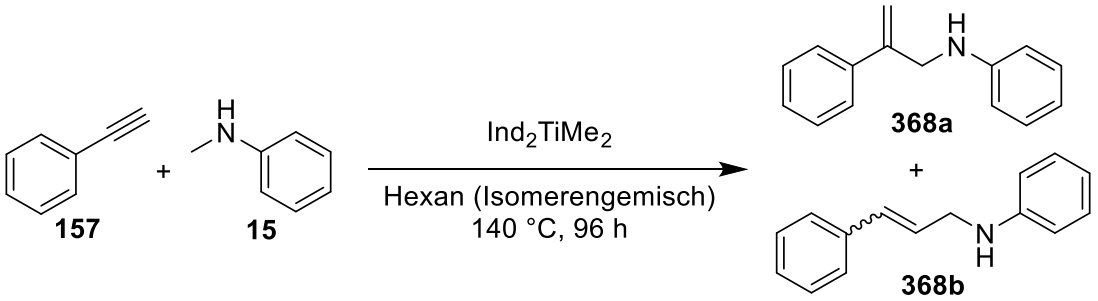
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Phenylacetylen (**157**, 3.0 mmol, 306 mg), $Ind_2TiMe_2$ (0.2 mmol, 68 mg, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), *T*, 96 h.

Jedoch konnte unter Verwendung von 10 Mol-% $Ind_2TiMe_2$ nach Rühren der Reaktionslösung bei Raumtemperatur über eine Zeit von 96 Stunden keine Bildung von **368a** und/oder **368b** beobachtet werden (Tabelle 85, Eintrag 1). Bezüglich der Aufarbeitung ist anzumerken, dass die Reaktionslösung nach Beendigung der Reaktionszeit mit Dichlormethan versetzt wurde und im Anschluss daran eine GC-Analyse des Gemisches vorgenommen wurde. Auch ein Steigern der Reaktionstemperatur auf 40 °C oder 80 °C führte zu keiner entsprechenden Produktbildung (Tabelle 85, Einträge 2 und 3). Die für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen mit $Ind_2TiMe_2$ gebräuchliche Temperatur von 105 °C wirkte sich ebenso wenig positiv auf einen Umsatz des Phenylacetylens (**157**) aus, wie auch die weitere Erhöhung bis auf 160 °C (Tabelle 85, Einträge 4-6).

Da in den vom Arbeitskreis Beckhaus durchgeführten Experimenten das Titanaaziridin einen stöchiometrischen Einsatz fand, wurde daraufhin näher

betrachtet, ob eine Erhöhung der Katalysatorladung an Ti-Verbindung einen Einfluss auf die Hydroaminoalkylierung von **157** hatte (Tabelle 86).

**Tabelle 86**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Phenylacetylen (**157**) mit *N*-Methylanilin (**15**) bei unterschiedlichen Katalysatorladungen an $Ind_2TiMe_2$.




| Nr. | $Ind_2TiMe_2$ [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | 10 | - | - |
| 2 | 20 | - | - |
| 3 | 30 | - | - |
| 4 | 40 | - | - |
| 5 | 50 | ? | ? |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Phenylacetylen (**157**, 3.0 mmol, 306 mg), $Ind_2TiMe_2$, Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h.

Wie festzustellen war und wie auch bereits bei entsprechenden Versuchsreihen im Arbeitskreis Doye beobachtet worden war,[90] führte die Erhöhung der Katalysatorkonzentration auf bis zu 40 Mol-% zu keinerlei Umsatz hin zu den Produkten **368a** und/oder **368b** (Tabelle 86, Einträge 1-4). Erst der halb-stöchiometrische Einsatz an $Ind_2TiMe_2$ ließ im GC eine Reaktion vermuten (Abb. 56).

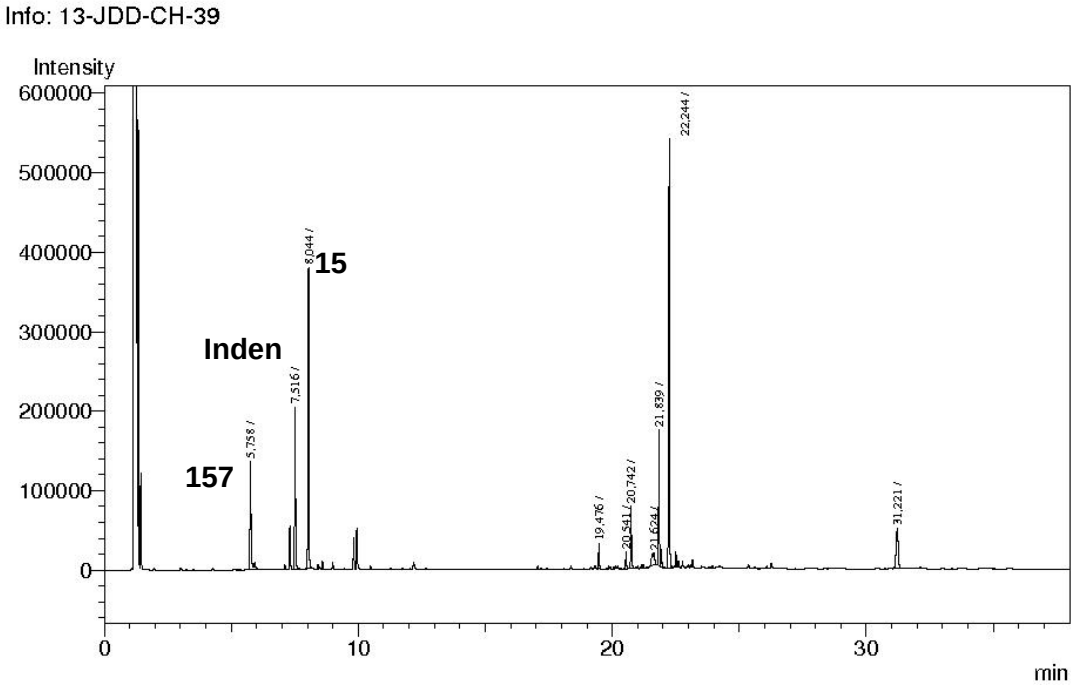
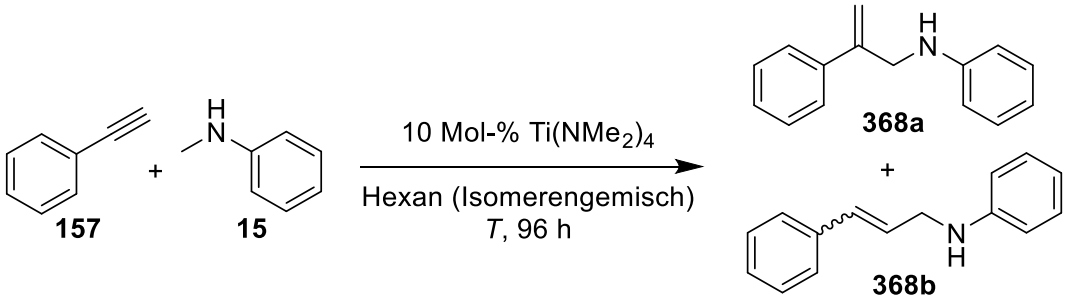



**Abb. 56**: GC-Analyse der rohen Reaktionsmischung des Experiments aus Tabelle 86, Eintrag 5.

Neben den Eduktsignalen bei *t* = 5.8 min (**157**) sowie bei *t* = 8.0 min (**15**) und dem Signal für den Liganden Inden (*t* = 7.5 min) sind im Bereich zwischen *t* = 19.5 min und *t* = 22.2 min einige Signale erkennbar. Zwar konnte nach Säulenchromatographie eine Fraktion erhalten werden, nach gaschromatographischer Analyse dieser konnten jedoch alle Signale zwischen *t* = 19.5 min und *t* = 22.2 min wieder detektiert werden. Folglich konnte über NMR-Analyse die Struktur nicht aufgeklärt werden, wobei es auch bei weiteren Versuchen mit unterschiedlichen Laufmittelgradienten nicht gelang, die Produkte sauber zu trennen. Im Folgenden wurde zunächst eine andere Ti-Verbindung als möglicher Katalysator getestet (Tabelle 87).

**Tabelle 87**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Phenylacetylen (**157**) mit *N*-Methylanilin (**15**) bei unterschiedlichen Temperaturen und unter Katalyse von $Ti(NMe_2)_4$.

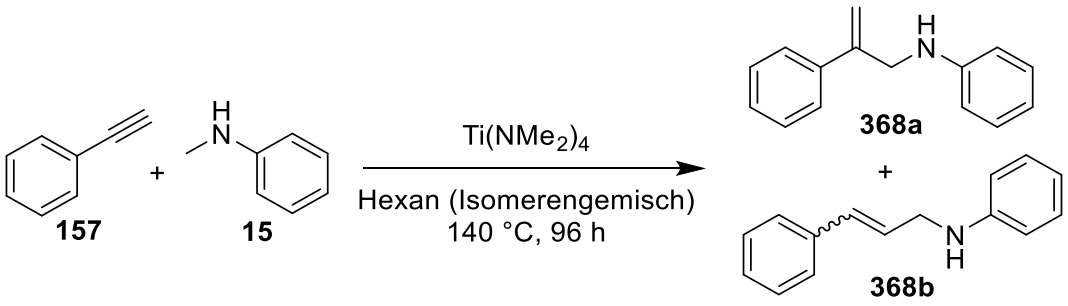



| Nr. | *T* [°C] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | 25 | - | - |
| 2 | 40 | - | - |
| 3 | 80 | - | - |
| 4 | 105 | - | - |
| 5 | 140 | - | - |
| 6 | 160 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Phenylacetylen (**157**, 3.0 mmol, 306 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), *T*, 96 h.

Aber auch der Einsatz von $Ti(NMe_2)_4$ als potentiellen Katalysator für die Hydroaminoalkylierung von Alkinen erwies sich als nicht temperaturabhängig. Es konnte weder bei Raumtemperatur (Tabelle 87, Eintrag 1), noch bei leicht erhöhter Reaktionstemperatur (Tabelle 87, Einträge 2 und 3) sowie bei stark erhöhter Temperatur (Tabelle 87, Eintrag 6) ein gezielter Umsatz zu den möglichen Produkten **368a** und/oder **368b** erreicht werden. Auch eine Steigerung der Katalysatorkonzentration erwies sich als erfolglos in dieser Reaktion, wie Tabelle 88 belegt.

**Tabelle 88**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Phenylacetylen (**157**) mit *N*-Methylanilin (**15**) bei unterschiedlichen Katalysatorladungen an $Ti(NMe_2)_4$.

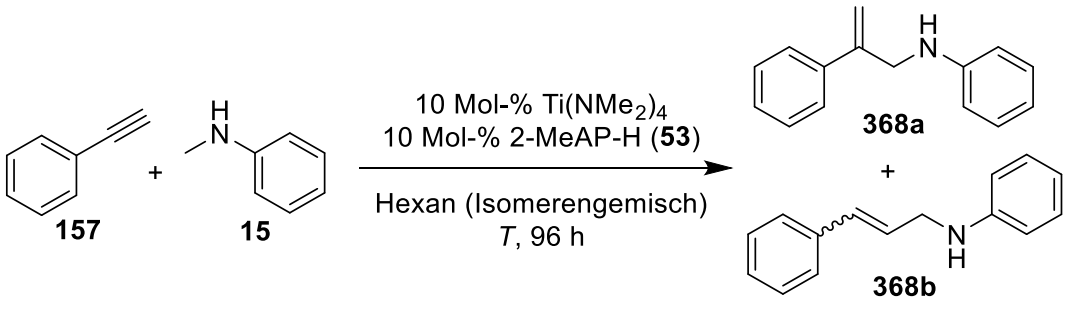



| Nr. | $Ti(NMe_2)_4$ [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | 10 | - | - |
| 2 | 20 | - | - |
| 3 | 30 | - | - |
| 4 | 40 | - | - |
| 5 | 50 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Phenylacetylen (**157**, 3.0 mmol, 306 mg), $Ti(NMe_2)_4$, Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h.

So konnte diesmal noch nicht einmal unter Einsatz von 50 Mol-% an Ti-Katalysator die Bildung einer ähnlichen, nicht identifizierbaren Verbindung beobachtet werden wie bei der Umsetzung in Gegenwart von $Ind_2TiMe_2$ (Tabelle 88, Eintrag 5). Schließlich sollte in einer abschließenden Studie noch überprüft werden, ob die Aminopyridinato-Liganden eine mögliche Hydroaminoalkylierung von Alkinen unterstützen (Tabelle 89).

**Tabelle 89**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Phenylacetylen (**157**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart eines 1:1-Gemisches von $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**) bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen.

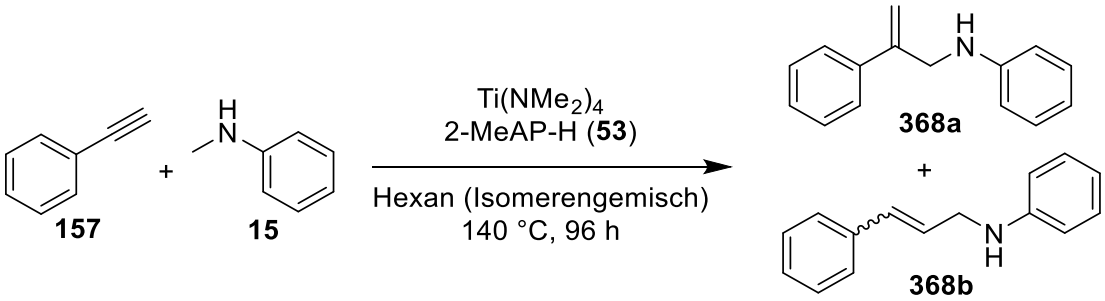


| Nr. | *T* [°C] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | 25 | - | - |
| 2 | 40 | - | - |
| 3 | 80 | - | - |
| 4 | 105 | - | - |
| 5 | 140 | - | - |
| 6 | 160 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Phenylacetylen (**157**, 3.0 mmol, 306 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22 mg, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), *T*, 96 h.

Aber auch in diesen Fällen erwies sich der Zusatz der Ligandenvorstufe **53** zu den Reaktionsmischungen als ineffizient, unabhängig von den untersuchten Reaktionstemperaturen. Schließlich wurde noch überprüft, ob eine Erhöhung der Gesamtkatalysatorkonzentration (bei gleichbleibendem 1:1-Mischungsverhältnis von Ti-Precursor zu Ligandenvorstufe **53**) sich positiv auf eine mögliche Reaktion auswirkte (Tabelle 90).

**Tabelle 90**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Phenylacetylen (**157**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart eines 1:1-Gemisches von $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**) bei unterschiedlichen Gesamtkatalysatorladungen.




| Nr. | $Ti(NMe_2)_4$ [Mol-%] | **53** [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 10 | 10 | - | - |
| 2 | 20 | 20 | - | - |
| 3 | 30 | 30 | - | - |
| 4 | 40 | 40 | - | - |
| 5 | 50 | 50 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Phenylacetylen (**157**, 3.0 mmol, 306 mg), $Ti(NMe_2)_4$, 2-MeAP-H (**53**), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h.

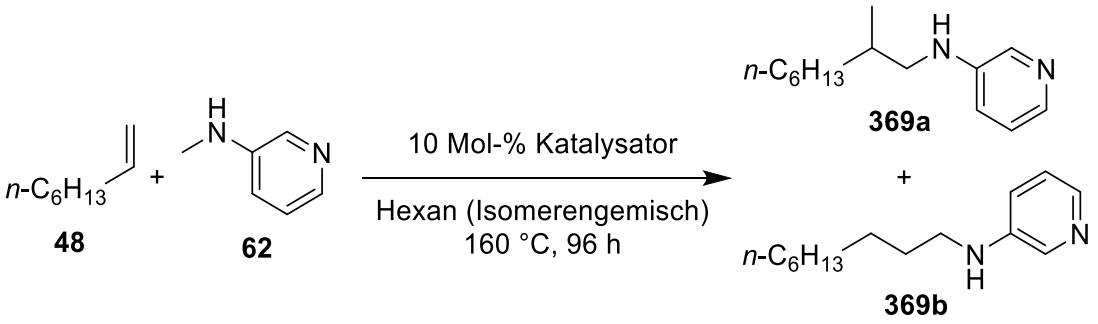
Leider war es auch durch eine Steigerung der Gesamtkatalysator-konzentration auf bis zu 50 Mol-% nicht möglich, eine Reaktion von *N*-Methylanilin (**15**) mit Phenylacetylen (**157**) zu erreichen.

Hieraus ergibt sich, dass der vom Arbeitskreis Beckhaus genutzte Ti-Komplex **XI** die bis dato scheinbar einzige Verbindung ist, die zur erfolgreichen intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Alkinen mit Aminen beitragen könnte.

## 5.9 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung mit (Methylamino)-pyridinen

Wie im Kapitel „3. Vorversuche“ dargelegt, war es nicht möglich 2-MeAP-H (**53**) als Edukt in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Alkenen einzusetzen. Diese Inaktivität von **53** als Edukt lässt sich auf die Koordinationsfähigkeit der beiden benachbarten Stickstoffatome an das Ti-Zentrum begründen, wie die entsprechenden Katalysen unter Zusatz von 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe eindrucksvoll belegen (s. Kapitel 5.3). Um dies zu unterbinden wurde getestet, ob eine Vergrößerung des Abstandes der beiden Koordinationsstellen eine mögliche Aktivität dieser Substrate in der Ti-katalysierten Hydroaminoalkylierung zur Folge hat. Hierzu wurde zunächst 1-Octen (**48**) mit 3-(Methylamino)pyridin (**62**) in einem Schlenkrohr mit den bereits als wirksame Katalysatoren für diese Reaktion bekannten Ti-Verbindungen $Ind_2TiMe_2$ und $Ti(NMe_2)_4$ sowie den in dieser Arbeit entwickelten Katalysatorsytemen auf 160 °C für 96 Stunden in Hexan, als Isomerengemisch eingesetzt, erhitzt (Tabelle 91).

**Tabelle 91**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) mit 3-(Methylamino)pyridin (**62**).




| Nr. | Katalysator | Ausbeute [%][a] | Verhältnis **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | $Ind_2TiMe_2$ | - | - |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ | - | - |
| 3 | $Ti(NMe_2)_4$ + **53** (10 Mol-%) | - | - |
| 4 | **II** | - | - |
| 5 | **VII** | - | - |

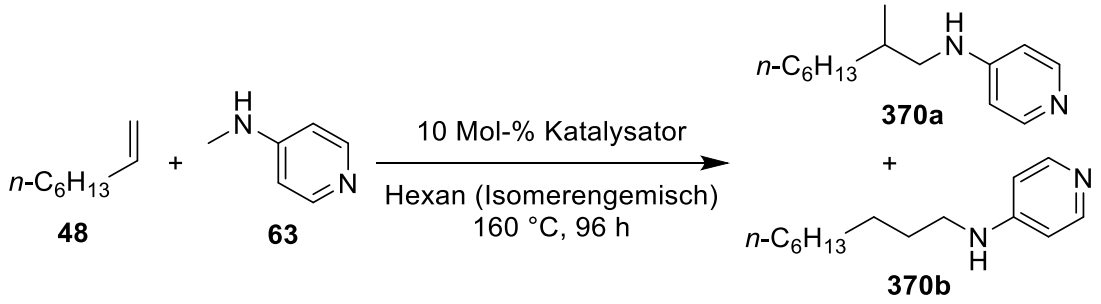
| | | | |
|---|---|---|---|
| 6 | **X** | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: 3-(Methylamino)pyridin (**62**, 2.0 mmol, 216 mg), 1-Octen (**48**, 3.0 mmol, 337 mg), Katalysator (10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 160 °C, 96 h.

Bei allen Versuchen musste allerdings festgestellt werden, dass eine entsprechende Reaktion von Amin **62** und Alken **48** nicht möglich war, unabhängig vom eingesetzten Ti-Komplex (Tabelle 91, Einträge 1-6). Die GC-Analyse zeigte immer deutlich die Signale der noch vorhandenen Edukte, wobei interessanterweise bei dem entsprechenden Versuch mit $Ti(NMe_2)_4$ (Tabelle 91, Eintrag 2), ähnlich der mit 2-MeAP-H als Ligandenvorstufe durchgeführten Experimente, eine leichte Rotfärbung der ehemals gelben Katalysatorlösung zu beobachten war.

Als letzte Studie zur Hydroaminoalkylierung mit Heteroatom-substituierten Aminen wurde noch versucht, 4-(Methylamino)pyridin (**62**) mit 1-Octen (**48**) zur Reaktion zu bringen (Tabelle 92).

**Tabelle 92**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) mit 4-(Methylamino)pyridin (**63**).




| Nr. | Katalysator | Ausbeute [%][a] | Verhältnis **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | $Ind_2TiMe_2$ | - | - |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ | - | - |
| 3 | $Ti(NMe_2)_4$ + **53** (10 Mol-%) | - | - |
| 4 | **II** | - | - |
| 5 | **VII** | - | - |
| 6 | **X** | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: 4-(Methylamino)pyridin (**63**, 2.0 mmol, 216 mg), 1-Octen (**48**, 3.0 mmol, 337 mg), Katalysator (10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 160 °C, 96 h.

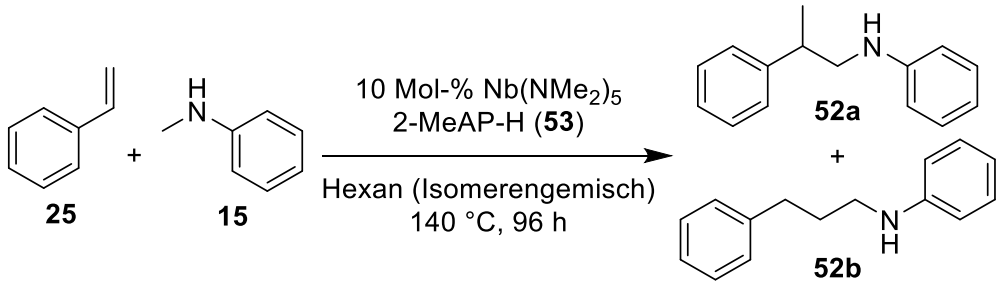
Zwar wurde mit $Ti(NMe_2)_4$ (Tabelle 92, Eintrag 2) in diesem Fall keine Verfärbung der Reaktionslösung festgestellt, das Reaktionsgemisch blieb auch nach Zutropfen von **53** gelb, doch ergab sich keine Reaktion zwischen **63** und **48** hin zu **370a** oder **370b**, unabhängig des eingesetzten Katalysatorsystems.

Somit ist die Entwicklung eines für diese Umsetzung von *N*-Alkylhetero-aromaten geeigneten Katalysatorsystems noch unabdingbar.

## 5.10 Intermolekulare Hydroaminoalkylierung in Gegenwart anderer Titan-Präkatalysatoren und Gruppe 5-Metallen

Abgesehen von Gruppe 4-Metallen katalysieren auch Gruppe 5-Verbindungen Hydroaminoalkylierungsreaktionen von Alkenen mit Aminen (s. Kapitel 1.1). Daher wurden im Folgenden Untersuchungen zum Wechsel des Metallzentrums in den Komplexsystemen mit 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe durchgeführt. Hierzu wurde zunächst die zum $Ti(NMe_2)_4$ analoge Nb-Verbindung als Katalysatorvorstufe eingesetzt (Tabelle 93).

**Tabelle 93**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart von $Nb(NMe_2)_5$ und 2-MeAP-H (**53**).



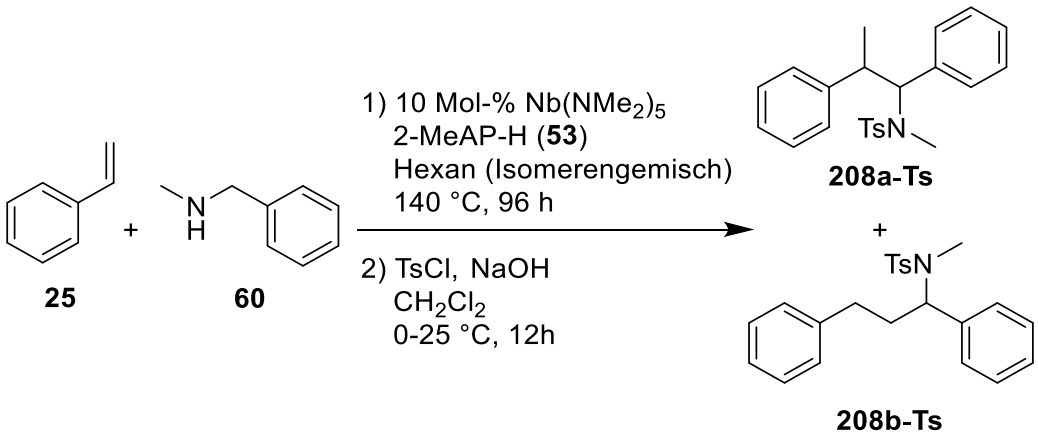

| Nr. | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | - | 63 | 92:8 |
| 2 | 10 | 59 | 85:15 |
| 3 | 20 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Nb(NMe_2)_5$ (0.2 mmol, 63 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22 mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Hierzu wurden *N*-Methylanilin (**15**) sowie Styrol (**25**) mit dem in Hexan über Nacht vorgerührten Katalysatorgemisch in einem verschlossenen Schlenkrohr für 96 Stunden auf 140 °C erhitzt. Um überprüfen zu können, ob und wie der Präkatalysator diese Reaktion unterstützte, wurde ein Versuch ohne zugesetzter Ligandvorstufe **53** durchgeführt (Tabelle 93, Eintrag 1). Hierbei fiel auf, dass $Nb(NMe_2)_5$ an sich diese Reaktion katalysierte, wobei mit einer guten Ausbeute von 63 % ein Gemisch aus **52a** und **52b** erhalten wurde. Dieses Ergebnis geht einher mit der von Hultzsch et al. in Gegenwart eines

silylsubstituierten Binaphthol-Nb-Katalysators gemachten Beobachtung, dass Styrole Hydroaminoalkylierungsreaktionen in Gegenwart von Gruppe 5-Metallen eingehen können (Reaktionsbedingungen: 100 °C, 48 h; 73 % **52a**).[18b] Die Selektivität war stark zu Gunsten des verzweigten Produktes **52a** verschoben, **52b** konnte nur in Spuren im GC sowie im $^1$H NMR Spektrum detektiert werden. Der Zusatz von 10 Mol-% 2-MeAP-H (**53**) bewirkte eine leichte Verschiebung der Regioselektivität hin zum linearen Produkt (**52a**/**52b** = 85:15) bei einer guten Ausbeute von knapp 60 % (Tabelle 93, Eintrag 2), wohingegen die Umsetzung mit 20 Mol-% an **53** eine entsprechende intermolekulare Hydroaminoalkylierung gänzlich zu inhibieren schien (Tabelle 93, Eintrag 3). Da sich die Ti-Aminopyridinato-Komplexsysteme als effektive Katalysatoren für die Hydroaminoalkylierung von Alkenen mit Dialkylaminen erwiesen, wurde nun die Effektivität der entsprechenden Nb-2-MeAP-H-Komplexe für eben diese Reaktion näher untersucht (Tabelle 94).

**Tabelle 94**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) in Gegenwart von $Nb(NMe_2)_5$ und 2-MeAP-H (**53**).




| Nr. | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | - | - | - |
| 2 | 10 | - | - |
| 3 | 20 | - | - |

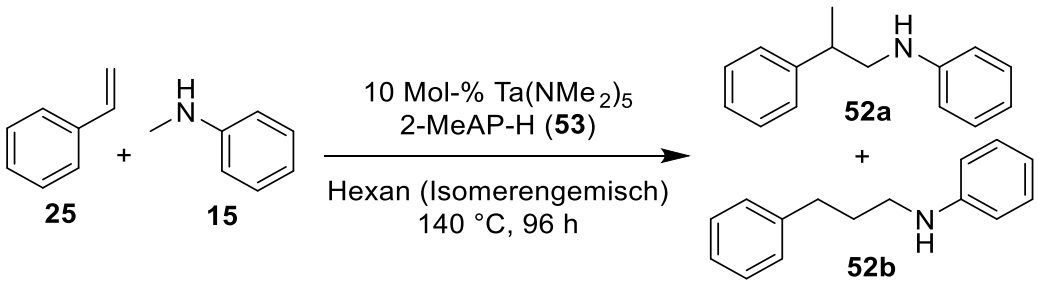
[a] Reaktionsbedingungen: 1) *N*-Benzylmethylamin (**60**, 2.0 mmol, 242 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Nb(NMe_2)_5$ (0.2 mmol, 63 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22 mg,

10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL).

Weder $Nb(NMe_2)_5$ noch der Einsatz von 10 oder 20 Mol-% 2-MeAP-H (**53**) als Additiv führten zu einer Reaktion zwischen *N*-Benzylmethylamin (**60**) und Styrol (**25**). Es konnten nach Beenden der Reaktion stets nur die Edukte per GC-Analyse detektiert werden.

Als ein weiteres Gruppe 5-Metall wurde dann im Anschluss der Einsatz von Tantal in Form von $Ta(NMe_2)_5$ als Präkatalysator in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) getestet (Tabelle 95).

**Tabelle 95**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart von $Ta(NMe_2)_5$ und 2-MeAP-H (**53**).

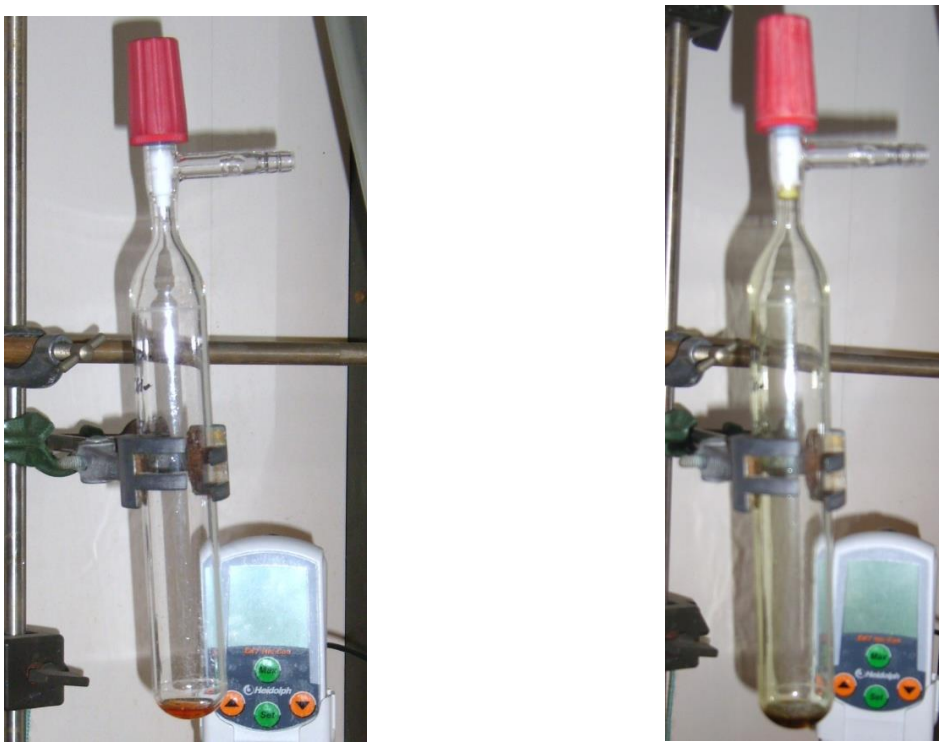



| Nr. | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a/b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | - | 93[c] | 98:2 |
| 2 | 10 | 91 | 83:17 |
| 3 | 20 | 67 | 81:19 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ta(NMe_2)_5$ (0.2 mmol, 80 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22 mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt **52a**.

Überraschenderweise konnte bereits ohne Zusatz von Ligandenvorstufe **53** eine sehr gute Ausbeute an **52a** erreicht werden (Tabelle 95, Eintrag 1), wobei das lineare Regioisomer **52b** nur im GC beobachtet werden konnte. Der 10 Mol-%ige bzw. 20 Mol-%ige Zusatz von 2-MeAP-H (**53**) bewirkte hingegen eine Verringerung der Ausbeute sowie eine Verschiebung der Regioselektivität von **52a**/**52b** = 98:2 hin zu **52a**/**52b** = 81:19 (Tabelle 95,

Einträge 2 und 3). Wie auch im Fall der Zugabe von 2-MeAP-H (**53**) zu $Ti(NMe_2)_4$ konnte bei den Umsetzungen mit der Ta-analogen Verbindung nach Rühren über Nacht eine deutliche Farbveränderung der Lösung wahrgenommen werden (Abb. 57).

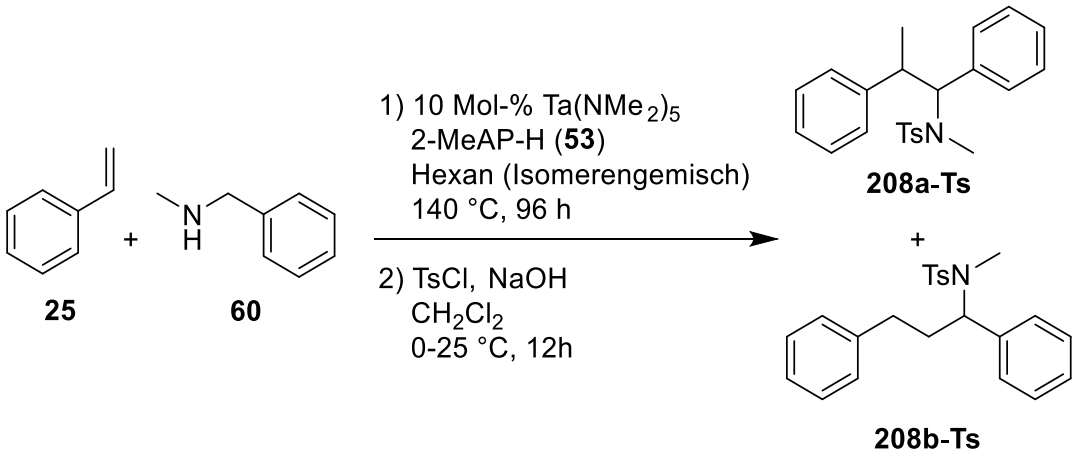


**a** **b**

**Abb. 57**: Farblich beobachtbare Veränderung der Lösung von $Ta(NMe_2)_5$ (**a**, 1.0 Äquivalente) in Hexan (Isomerengemisch) bei Zugabe von 2-MeAP-H (**53**, **b** 2.0 Äquivalente, nach Rühren über Nacht).

Bei Lösen des hell-beigen $Ta(NMe_2)_5$ in Hexan ergab sich eine hell-rote Lösung **a**, die sich nach Zugabe von 2-MeAP-H (**53**) und nach Rühren über Nacht unter Schutzgas zu einer tief braun-grünen Lösung **b** führte. Die Reaktionsfähigkeit dieser Katalysatorsysteme wurde noch in der Reaktion von *N*-Benzylmethylamin (**60**) und Styrol (**25**) eingehender studiert (Tabelle 96).

**Tabelle 96**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Benzylmethylamin (**60**) in Gegenwart von $Ta(NMe_2)_5$ und 2-MeAP-H (**53**).



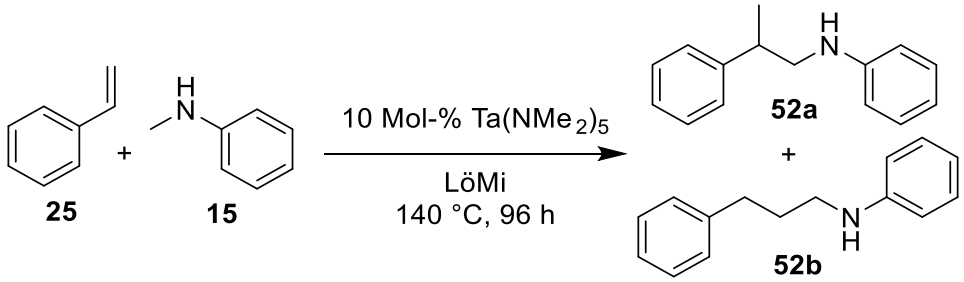

| Nr. | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | - | - | - |
| 2 | 10 | - | - |
| 3 | 20 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Benzylmethylamin (**60**, 2.0 mmol, 242 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ta(NMe_2)_5$ (0.2 mmol, 80 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22 mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1.0 mL), 140 °C, 96 h. 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL).

Wie auch die entsprechende Nb-Verbindung katalysierte der Ta-Präkatalysator nicht die Addition des Dialkylamins **60** an das Alken **25** (Tabelle 96, Eintrag 1). Diese Beobachtung bestätigte die von Hartwig festgestellte mangelnde Reaktionsfreudigkeit von Dialkylaminen in der Ta-katalysierten Hydroaminoalkylierung.[13] Auch der Zusatz von 10 Mol-% bzw. 20 Mol-% an Aminopyridin-Ligandenvorstufe **53** führte zu keiner entsprechenden Reaktion (Tabelle 96, Einträge 2 und 3).

Bei diesen Studien waren insbesondere die von $Ta(NMe_2)_5$ katalysierten Umsetzungen von *N*-Methylanilin (**15**) mit Styrol (**25**) interessant, da hierbei erstmalig hoch-selektiv das verzweigte Produkt **52a** als ausschließliche Verbindung erhalten wurde und entsprechende Experimente nicht literaturbekannt waren. Daher wurden im Folgenden zunächst Optimierungsversuche zu dieser Reaktion durchgeführt (Tabelle 97).

**Tabelle 97**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart von $Ta(NMe_2)_5$ und unterschiedlichen Lösungsmitteln.



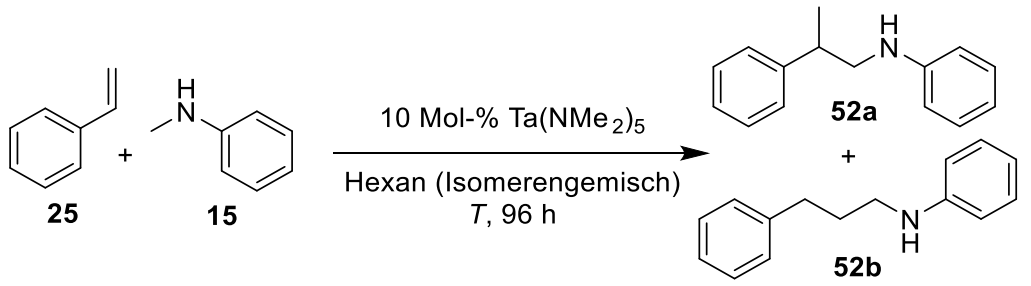

| Nr. | LöMi | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | Toluol | 93 | 98:2 |
| 2 | Hexan (Isomerengemisch) | 93 | 98:2 |
| 3 | *n*-Decan | 80 | 97:3 |
| 4 | *n*-Heptan | 94 | 98:2 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ta(NMe_2)_5$ (0.2 mmol, 80 mg, 10 Mol-%), LöMi (1 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **52a**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Hierzu wurde zunächst der Einfluss des Reaktionsmediums auf die intermolekulare Reaktion zwischen Amin **15** und Styrol (**25**) näher untersucht: Aber weder Toluol (Tabelle 97, Eintrag 1) noch einfache, aliphatische Kohlenwassserstoffe, wie Hexan als Isomerengemisch noch *n*-Heptan (Tabelle 97, Einträge 2 und 4) zeigten einen Einfluss auf die Ausbeute an **52a** noch einen Einfluss auf die sehr hohe Selektivität. Einzig beim Einsatz des längerkettigen *n*-Decans als Lösungsmittel verringerte sich der Umsatz dahingehend, dass 80 % an **52a** isoliert werden konnte. Hierbei war festzustellen, dass sich das $Ta(NMe_2)_5$ bei Raumtemperatur als schlecht löslich in diesem Lösungsmittel erwies, was jedoch durch die Reaktionstemperatur wieder aufgehoben wurde.

Da bei 140 °C bereits ein fast vollständiger Umsatz zu dem Hydroamino-alkylierungsprodukt **52a** beobachtet werden konnte, wurde im Folgenden versucht die Reaktionstemperatur zu minimieren (Tabelle 98).

**Tabelle 98**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart von $Ta(NMe_2)_5$ und bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen.



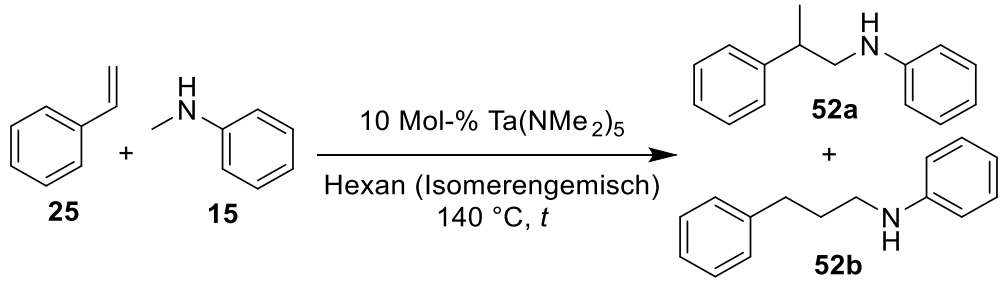

| Nr. | *T* [°C] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | 25 | - | - |
| 2 | 40 | - | - |
| 3 | 100 | 18 | 98:2 |
| 4 | 120 | 73 | 99:1 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ta(NMe_2)_5$ (0.2 mmol, 80 mg, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1 mL), *T*, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **52a**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Weder bei Raumtemperatur (Tabelle 98, Eintrag 1) noch bei leicht erhöhter Temperatur von 40 °C (Tabelle 98, Eintrag 2) konnte ein entsprechender Umsatz hin zu den Additionsprodukten **52a** und/oder **52b** beobachtet werden. Erst ab 100 °C konnte **52a** mit einer schlechten Ausbeute von 18 % nach Säulenchromatographie erhalten werden (Tabelle 98, Eintrag 3), während bei 120 °C schon ein wesentlich verbesserter Umsatz festgestellt werden konnte (Tabelle 98, Eintrag 4). Bei beiden Temperaturen blieb die per GC Analyse feststellbare Regioselektivität klar zu Gunsten des verzweigten Produktes **52a** bestehen.

Es war für den entsprechend erfolgreichen Umsatz folglich eine Reaktionstemperatur von 140 °C unabdingbar, so dass in der folgenden Studie als zu optimierender Parameter die Reaktionslaufzeit näher betrachtet wurde (Tabelle 99).

**Tabelle 99**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart von $Ta(NMe_2)_5$ und bei unterschiedlichen Reaktionszeiten.



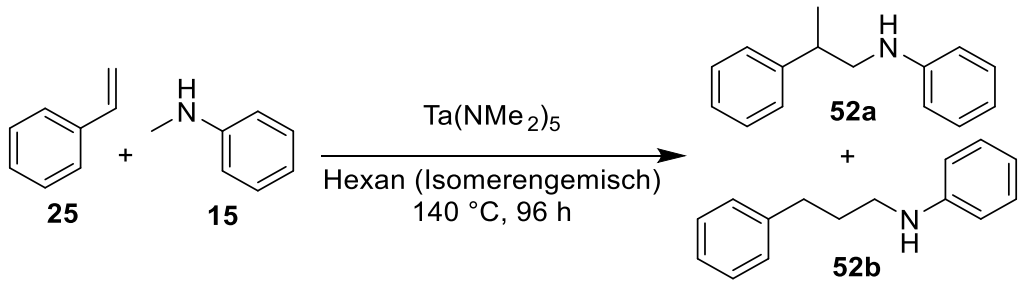

| Nr. | *t* [h] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | 16 | 52 | 98:2 |
| 2 | 24 | 71 | 99:1 |
| 3 | 48 | 84 | 98:2 |
| 4 | 72 | 89 | 98:2 |
| 5 | 96 | 93 | 98:2 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ta(NMe_2)_5$ (0.2 mmol, 80 mg, 10 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1 mL), 140 °C, *t*. Ausbeute an isoliertem Produkt **52a**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Bereits nach 16 Stunden Reaktionszeit (Tabelle 99, Eintrag 1) bei 140 °C und in Gegenwart von 10 Mol-% $Ta(NMe_2)_5$ konnte **52a** mit einer moderaten Ausbeute von 52 % nach säulenchromatographischer Aufarbeitung erhalten werden, nach 24 Stunden sogar schon mit einer guten Ausbeute von 71 %. Die Verlängerung der Reaktionszeit auf 48 bzw. 72 Stunden führte zu sehr guten Umsätzen und die Ausbeuten lagen im Bereich des Versuchs nach 96 Stunden (Tabelle 99, Einträge 3-5).

Eine weitere, zu beeinflussende Größe stellte die Konzentration an Katalysator dar (Tabelle 100).

**Tabelle 100**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart unterschiedlicher Konzentrationen an $Ta(NMe_2)_5$.




| Nr. | $Ta(NMe_2)_5$ [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 53 | 98:2 |
| 2 | 5 | 80 | 99:1 |
| 3 | 6 | 89 | 99:1 |
| 4 | 8 | 92 | 98:2 |
| 5 | 10 | 93 | 98:2 |

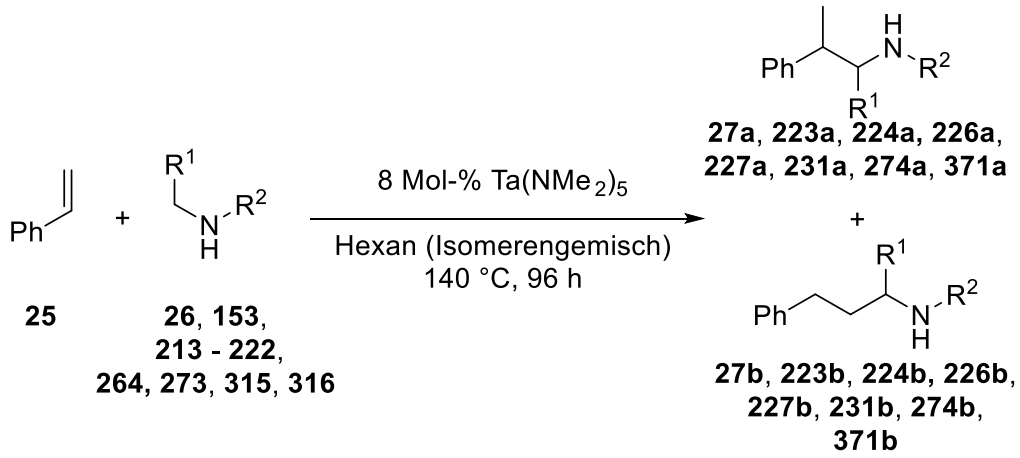
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ta(NMe_2)_5$, Hexan (Isomerengemisch, 1 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **52a**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Besonders bemerkenswert ist, dass bereits eine Konzentration von 2 Mol-% $Ta(NMe_2)_5$ ausreichend war, um eine gute Ausbeute an Hydroaminoalkylierungsprodukt **52a** zu erreichen (Tabelle 100, Eintrag 1). Eine Steigerung auf 5, 6 oder 8 Mol-% führte dann wiederum zu Umsätzen, die im Bereich des mit 10 Mol-% erreichten Ergebnis einzuordnen waren.

Folglich wurde für alle weiteren Studien diese Reaktion betreffend mit einer Katalysatorkonzentration von 8 Mol-% an $Ta(NMe_2)_5$ bei 140 °C und mit einer Reaktionszeit von 96 Stunden in Hexan in einem verschlossenen Schlenkrohr gearbeitet, denn unabhängig von den veränderten Reaktionsparametern wurde stets eine sehr hohe Regioselektivität von ≥ 98:2 detektiert und immer nur das verzweigte Hydroaminoalkylierungsprodukt **52a** isoliert. An dieser Stelle ist zudem anzumerken, dass trotz der hohen Reaktionstemperatur von 140 °C stets keinerlei Polymerisation des eingesetzten Alkens **25** beobachtet wurde, sondern im Gegenteil nach GC-Analyse auch immer noch freies Styrol detektiert werden konnte.

Es wurde die Verwendbarkeit von $Ta(NMe_2)_5$ für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit unterschiedlichen sekundären, *N*-arylierten Aminen näher experimentell untersucht (Tabelle 101).

**Tabelle 101**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit sekundären *N*-arylierten Aminen in Gegenwart von $Ta(NMe_2)_5$.

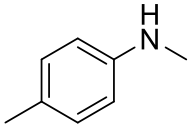
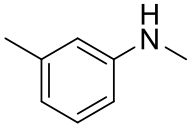
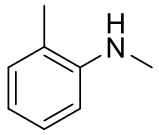
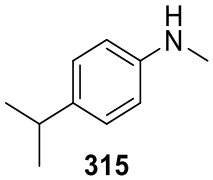
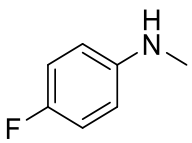


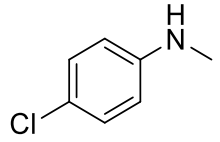
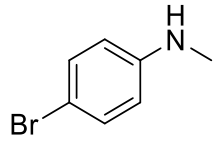
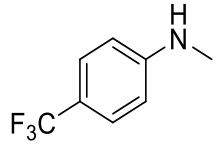
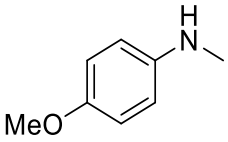
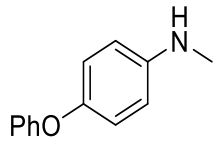
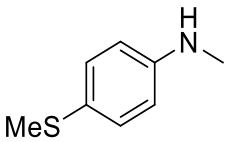
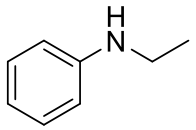
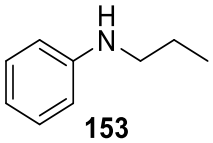
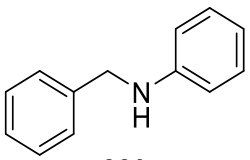
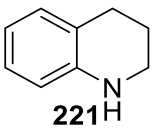

**25**

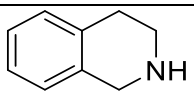
**26**, **153**, **213 - 222**, **264, 273**, **315**, **316**

**27a**, **223a**, **224a, 226a**, **227a**, **231a**, **274a**, **371a**

**27b**, **223b**, **224b, 226b**, **227b**, **231b**, **274b**, **371b**

| Nr. | Amin | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **213** | 84 (**223a**) | 99:1 |
| 2 |  **214** | 93 (**224a**) | 99:1 |
| 3 |  **215** | - | - |
| 4 |  **315** | - | - |
| 5 |  **216** | 80 (**226a**) | 99:1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 6 |  **217** | 81 (**227a**) | 99:1 |
| 7 |  **264** | 71 (**371a**) | 99:1 |
| 8 |  **218** | - | - |
| 9 |  **26** | 91 (**27a**) | 99:1 |
| 10 |  **316** | - | - |
| 11 |  **273** | 26 (**274a**) | 99:1 |
| 12 |  **219** | - | - |
| 13 |  **153** | - | - |
| 14 |  **220** | - | - |
| 15 |  **221** | 73 (**231a**) | 99:1[c] |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 16 |  **222** | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ta(NMe_2)_5$ (0.16 mmol, 32 mg, 8 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **a**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Product **231a** wurde als Gemisch aus zwei Diastereomeren im Verhältnis 84:16 (gemäß GC) erhalten.

Wie bereits bei den entsprechenden Umsetzungen der am Aromaten alkyl-substituierten *N*-Methylaniline in Gegenwart der Komplexe **II** und **VII** festgestellt worden war, reagierte auch unter Katalyse mit $Ta(NMe_2)_5$ das *ortho*-Methyl-*N*-methylanilin (**215**, Tabelle 101, Eintrag 3) nicht zu den entsprechenden Hydroaminoalkylierungsprodukten, während die sterisch weniger anspruchsvollen Verbindungen **213** und **214** die verzweigten Produkte **223a** und **224a** jeweils sowohl mit hervorragender Selektivität und sehr guter Ausbeute ergaben (Tabelle 101, Einträge 1 und 2). Die Einführung einer leicht elektronenschiebenden Gruppe in *para*-Position, wie in Verbindung **315** schien eine Ta-katalysierte Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) zu inhibieren (Tabelle 101, Eintrag 4). Jegliche Halogensubstitution am Amin wurde hingegen unter diesen Reaktionsbedingungen vollständig toleriert, so dass sich die sekundären Amine **226a**, **227a** und **371a** mit sehr guten Ausbeuten (71-81 %) hoch selektiv bildeten (Tabelle 101, Einträge 5-7). Die erhaltenen Produkte ermöglichen eine weitere Funktionalisierung. Synthetisch gesehen ist auch das bei der Umsetzung des elektronenreichen 4-Methoxy-*N*-methylanilins (**26**) mit sehr guter Ausbeute erhaltene Hydroamino-alkylierungsprodukt **27a** von großer Bedeutung, da die PMP-Gruppe unter oxidativen Bedingungen abgespalten werden kann und somit eine freie Aminogruppe freigesetzt werden kann (Tabelle 101, Eintrag 9).[107] Im Gegensatz hierzu konnte das entsprechende phenoxysubstituierte Anilin **316** nicht zur Reaktion mit Styrol gebracht werden (Tabelle 101, Eintrag 10). Auch konnte das elektronenarme Anilin-Derivat **218** unter katalytischer Wirkung von $Ta(NMe_2)_5$ nicht zur Reaktion gebracht werden (Tabelle 101, Eintrag 8). Diese fehlende Reaktivität in intermolekularen Hydroaminoalkylierungsreaktionen war auch zuvor bei den entsprechenden Versuchen mit Ti-Katalysatoren beobachtet worden (s. Kapitel 5.3 und 5.4). Eine Substitution durch ein anderes Heteroatom am Aromaten, wie im Falle des Thioethers **273** wurde

hingegen trotz einer schlechten Ausbeute an **274a** toleriert (Tabelle 101, Eintrag 11). Interessanterweise hatte diese Substitution keinerlei Einfluss auf die hohe Selektivität der untersuchten Reaktionen, denn es wurde in allen Fällen stets nur das verzweigte Produkt gebildet. Eine Erhöhung des sterischen Anspruchs an der Aminofunktionalität hingegen wurde, wie Tabelle 101, Einträge 12-14, zeigen, in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) nicht toleriert. Überraschenderweise reagierte das von der Konformation wesentlich weniger flexible 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (**221**) hoch regioselektiv mit Styrol (**25**) zu dem Produkt **231a** mit einer guten Ausbeute von 73 %. Hierbei entstanden zwei Diastereomere, deren Verhältnis sich gemäß GC-Analyse zu 84:16 ergab. Die Bildung der Diaseteromere kann auch im entsprechenden $^1$H NMR Spektrum erkannt werden (Abb. 58).

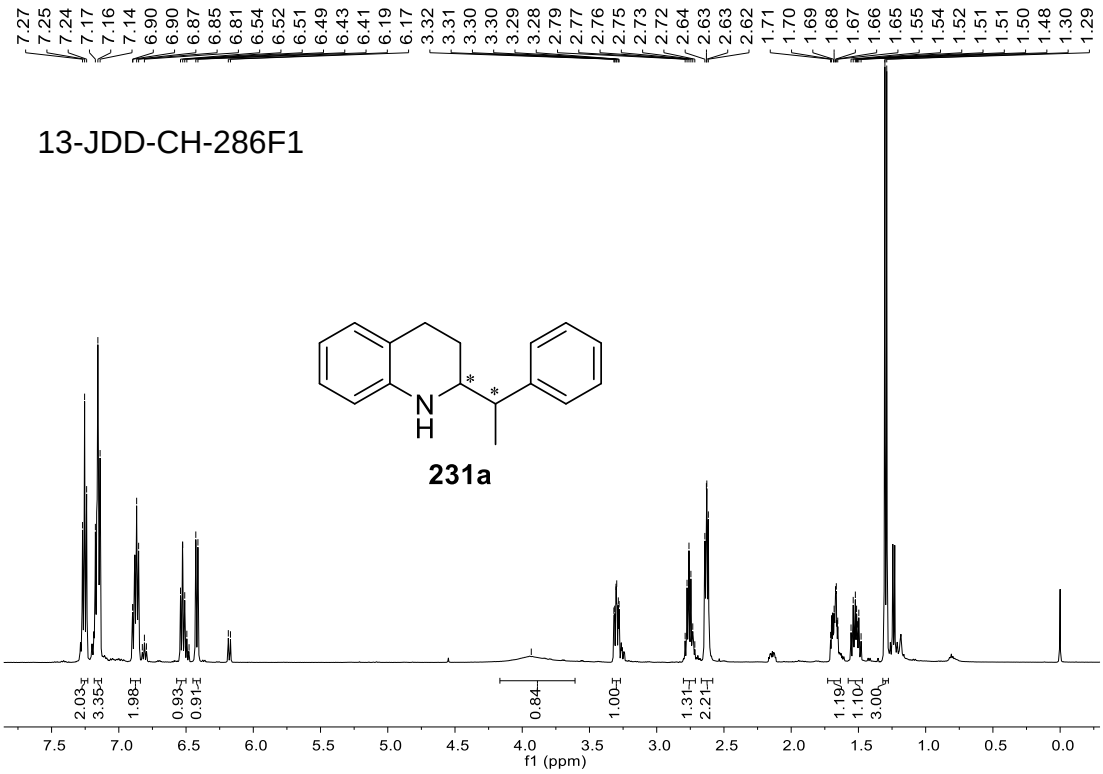


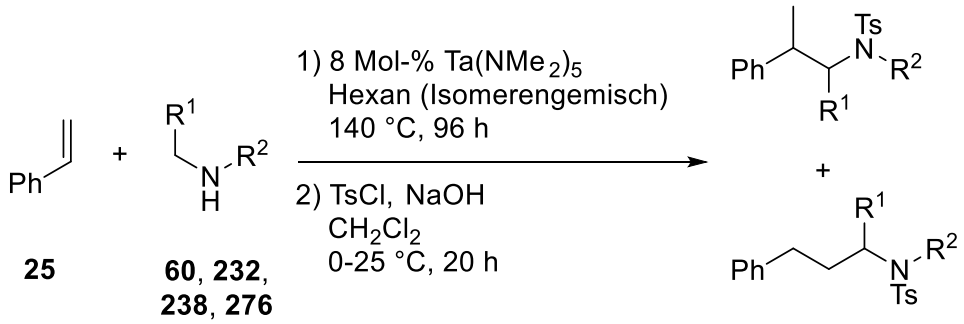

**Abb. 58**: $^1$H NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) des Diastereomeren-gemisches von **231a**, die beiden Stereozentren sind mit * gekennzeichnet.

So zeigt das $^1$H NMR Spektrum einen zweifachen Signalsatz, wie zum Beispiel zwei Dublett-Signale bei $\delta$ = 1.24 ppm und bei $\delta$ = 1.30 ppm, die jeweils der Methylgruppe der beiden Diastereomere von **231a** zuzuordnen sind.

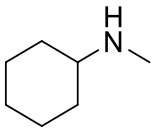
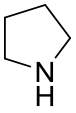
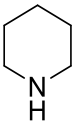
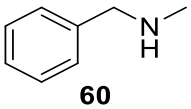
Somit sind unter Berücksichtigung der Versuche aus Kapitel 5.4 zwei erfolgreiche intermolekulare Hydroaminoalkylierungsreaktionen des biologisch hoch interessanten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (**221**) mit Styrol (**25**) entwickelt worden, die den Zugang selektiv entweder zum verzweigten oder zum linearen Additionsprodukt ermöglichen. Das 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin (**222**) hingegen zeigte wiederum keinerlei Reaktivität (Tabelle 101, Eintrag 16).

Im Anschluss wurde noch die Umsetzbarkeit der Dialkylamine in der Ta-katalysierten intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) eingehender studiert (Tabelle 102).

**Tabelle 102**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit sekundären Dialkylaminen in Gegenwart von $Ta(NMe_2)_5$.




**25** **60**, **232**, **238**, **276**

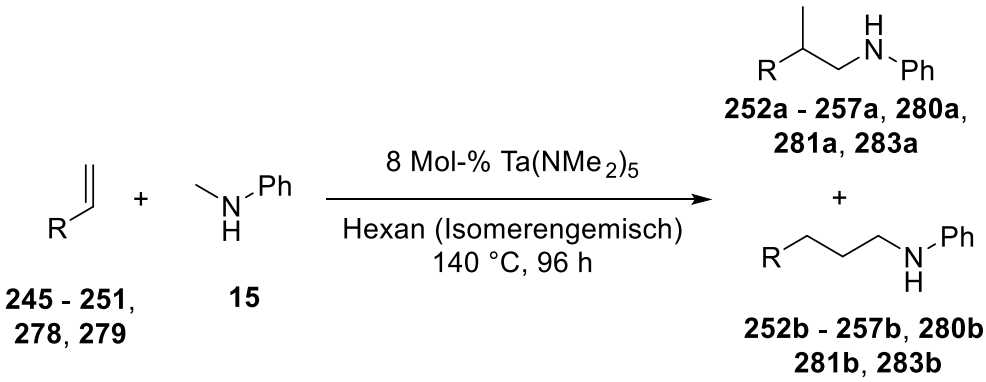
| Nr. | Amin | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 |  **232** | - | - |
| 2 |  **238** | - | - |
| 3 |  **276** | - | - |
| 4 |  **60** | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: 1) Amin (2.0 mmol), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ta(NMe_2)_5$ (0.16 mmol, 32 mg, 8 Mol-%), Hexan (1.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL).

Die von Hartwig et al. festgestellte Inaktivität der Dialkylamine in der von $Ta(NMe_2)_5$ katalysierten Hydroaminoalkylierung von Alkenen[13] konnte auch in den Reaktionen von *N*-Cyclohexylmethylamin (**232**), Pyrrolidin (**238**), Piperidin (**276**) sowie *N*-Benzylmethylamin (**60**) nicht widerlegt werden (Tabelle 102, Einträge 1-4).

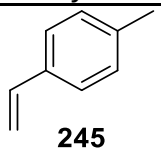
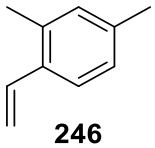
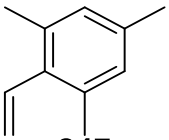
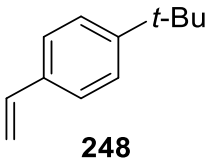
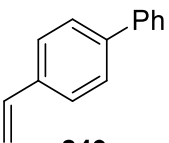
Schließlich sollten unterschiedlich substituierte Styrole in der Ta-katalysierten Reaktion mit *N*-Methylanilin (**15**) näher betrachtet werden (Tabelle 103).

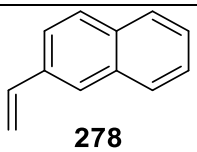
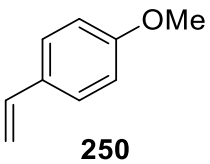
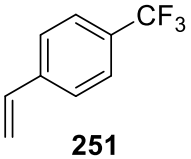
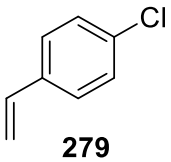
**Tabelle 103**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von substituierten Styrolen mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart von $Ta(NMe_2)_5$.




**245 - 251**, **278**, **279** + **15**

**252a - 257a**, **280a**, **281a**, **283a** + **252b - 257b**, **280b**, **281b**, **283b**

| Nr. | Styrol | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **245** | 88 (**252a**) | 99:1 |
| 2 |  **246** | 70 (**253a**) | 99:1 |
| 3 |  **247** | 51 (**254a**) | 99:1 |
| 4 |   **248** | 83 (**255a**) | 99:1 |
| 5 |   **249** | 61 (**256a**) | 99:1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 6 |  **278** | 26 (**280a**) | 99:1 |
| 7 |  **250** | 57 (**281a**) | 99:1 |
| 8 |  **251** | 83 (**257a**) | 96:4 |
| 9 |  **279** | 71 (**283a**) | 97:3 |

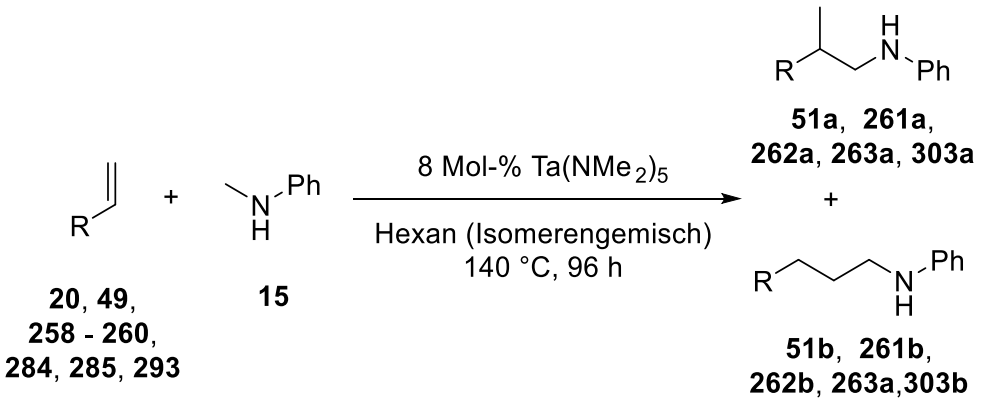
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Alken (3.0 mmol), $Ta(NMe_2)_5$ (0.16 mmol, 32 mg, 8 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **a**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Auch der sterische Anspruch des eingesetzten Styrol-Derivats zeigte einen deutlichen Einfluss auf die Ta-katalysierte intermolekulare Hydroaminoalkylierung des *N*-Methylanilins (**15**). Während das *para*-Methylstyrol (**245**) mit einer sehr guten Ausbeute selektiv zu **252a** reagierte (Tabelle 103, Eintrag 1), erwies sich das *ortho*,*para*-Dimethylstyrol (**246**) als im Vergleich dazu weniger reaktiv (Tabelle 103, Eintrag 2), wohingegen das dreifach substituierte Styrolderivat **247** das verzweigte Hydroaminoalkylierungsprodukt **254a** nur noch mit einer moderaten Ausbeute von 51 % ergab (Tabelle 103, Eintrag 3). Interessanterweise hatte diese Substitution jedoch keinerlei Einfluss auf die Selektivität. Eine Erhöhung der Elektronendichte am Styrol schien überdies einen negativen Einfluss auf die Ausbeute der entsprechenden Reaktionen zu haben, obgleich die Selektivität in allen Fällen sehr zu Gunsten der verzweigten Produkte **a** ausfiel. Die linearen Produkte **b** ließen sich nicht einmal mehr per GC-Analyse erkennen (Tabelle 103, Einträge 4-7). Während 4-*tert*-Butylstyrol (**248**) noch mit einer guten Ausbeute von 83 % nach Säulenchromatographie zu dem entsprechenden Produkt **255a** reagierte, gingen die Umsätze der Hydroaminoalkylierung mit den noch elektronenreicheren phenyl- und methoxysubstituierten Styrolen **249** und **250**

weiter zurück auf 61 % bzw. 57 %. Darüber hatte die Anellierung eines weiteren Phenylrings, wie im Falle des 2-Vinylnaphthalins (**278**), eine deutliche Verringerung der Ausbeute an **280a** zur Folge. Im Gegensatz hierzu zeigte sich, dass die Verringerung der Elektronendichte am Alken zwar eine Erhöhung der Ausbeute bedeutete, aber dafür konnten bei den mit $Ta(NMe_2)_5$ durchgeführten Experimenten sichtbare Mengen der linearen Produkte **257b** und **283b** im GC detektiert werden (Tabelle 103, Einträge 8 und 9). Allerdings wurde sowohl bei der Hydroaminoalkylierung von *para*-Trifluormethylstyrol (**251**) als auch von *para*-Chlorstyrol (**279**) jeweils nur das verzweigte Produkt **257a** bzw. **283a** mit guten Ausbeuten von 83 % bzw. 71 % isoliert.

Nach diesen erfolgreichen Versuchen mit mehreren Styrolderivaten sollten in einer kurzen Studie noch verschiedene substituierte Alkene als Substrate der Ta-katalysierten intermolekularen Hydroaminoalkylierung getestet werden (Tabelle 104).

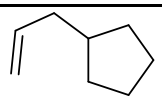
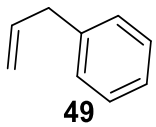
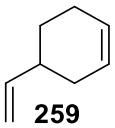
**Tabelle 104**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart von $Ta(NMe_2)_5$.

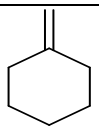
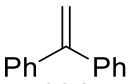
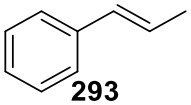
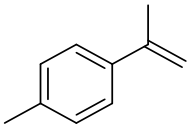



**20**, **49**, **258 - 260**, **284**, **285**, **293**

**15**

**51a**, **261a**, **262a**, **263a**, **303a** + **51b**, **261b**, **262b**, **263a**,**303b**

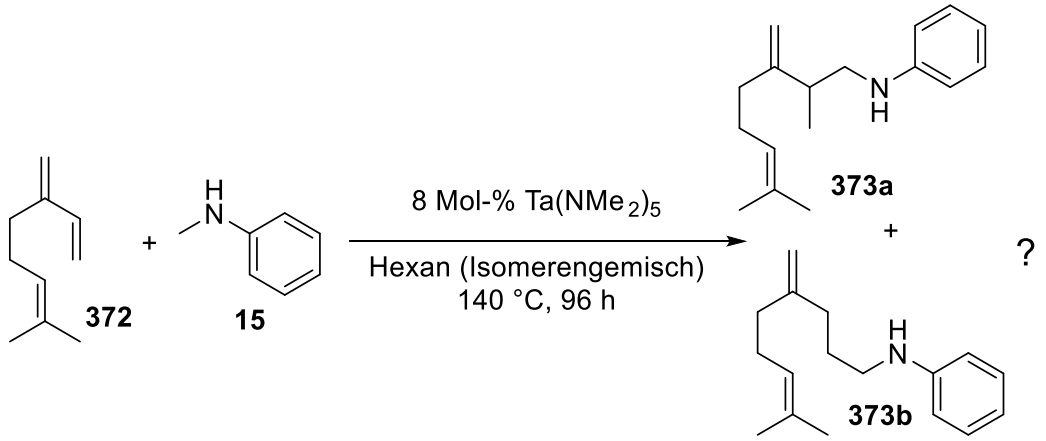
| Nr. | Alken | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a/b**[b] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **258** | 97 (**261a**) | 92:8 |
| 2 |  **49** | 98 (**51a**) | 97:3 |
| 3 |  **259** | 91 (**262a**) | 96:4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 4 |  **260** | 91 (**263a**) | 99:1 |
| 5 |  **284** | - | - |
| 6 | **20** | - | - |
| 7 |  **293** | - | - |
| 8 |  **285** | 82 (**303a**) | 99:1 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Alken (3.0 mmol), $Ta(NMe_2)_5$ (0.16 mmol, 32 mg, 8 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **a**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

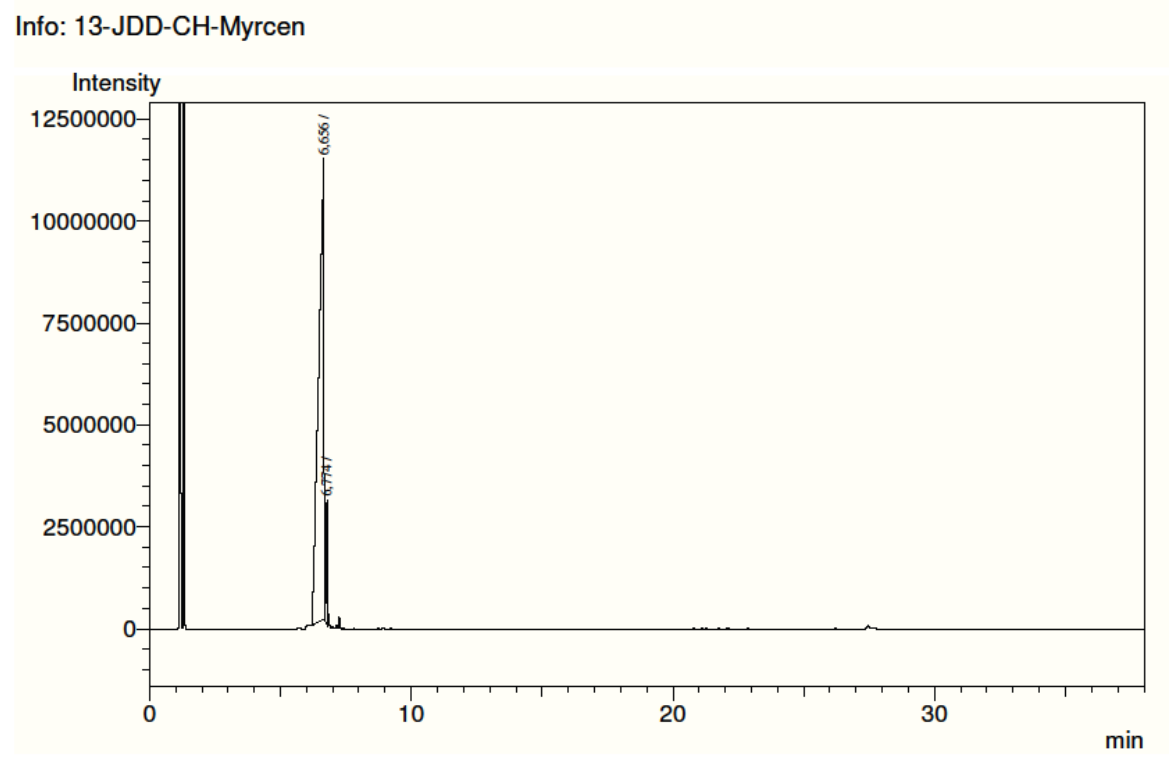
So ließen sich die endständigen Alkene **49**, **258**-**259** mit *N*-Methylanilin (**15**) in hervorragenden Ausbeuten von 91-98 % selektiv zu den verzweigten Produkten **51a**, **261a** und **262a** umsetzen (Tabelle 104, Einträge 1-3). Während das 1,1-disubstituierte Methylencyclohexan (**260**) nicht nur sehr selektiv, sondern auch mit einem sehr hohen Umsatz zu **263a** reagierte (vgl. Hartwig et al.:[13] 71 % **263a**), war der sterische Anspruch in **284** zu hoch für die entsprechende Addition von *N*-Methylanilin (**15**, Tabelle 104, Einträge 4 und 5). Wie auch schon von Hartwig et al. beobachtet[13] waren die 1,2-disubstituierten Alkene **20** und **293** nicht reaktiv genug, während das methylsubstituierte α-Methylstyrol **285** selektiv am α-C-Atom zum Produkt **303a** in guter Ausbeute reagierte (Tabelle 104, Eintrag 8).

Als weiteres Alken wurde schließlich noch Myrcen (**372**, ~ 90 % rein) in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung mit *N*-Methylanilin (**15**) eingesetzt (Schema 125).




**Schema 125**: Angestrebte Reaktion von Myrcen (**372**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart von $Ta(NMe_2)_5$ als Katalysator.

Es wurde schließlich nach Säulenchromatographie ein gelbes Öl (230 mg) erhalten, dessen GC-Analyse bereits die Bildung 6 verschiedener Produkte anzeigt (Abb. 59, unteres GC), was wiederum auch auf die Reinheit des eingesetzten Alkens **372** zurückzuführen ist (Abb. 59, oberes GC, 2 Signale erkennbar).



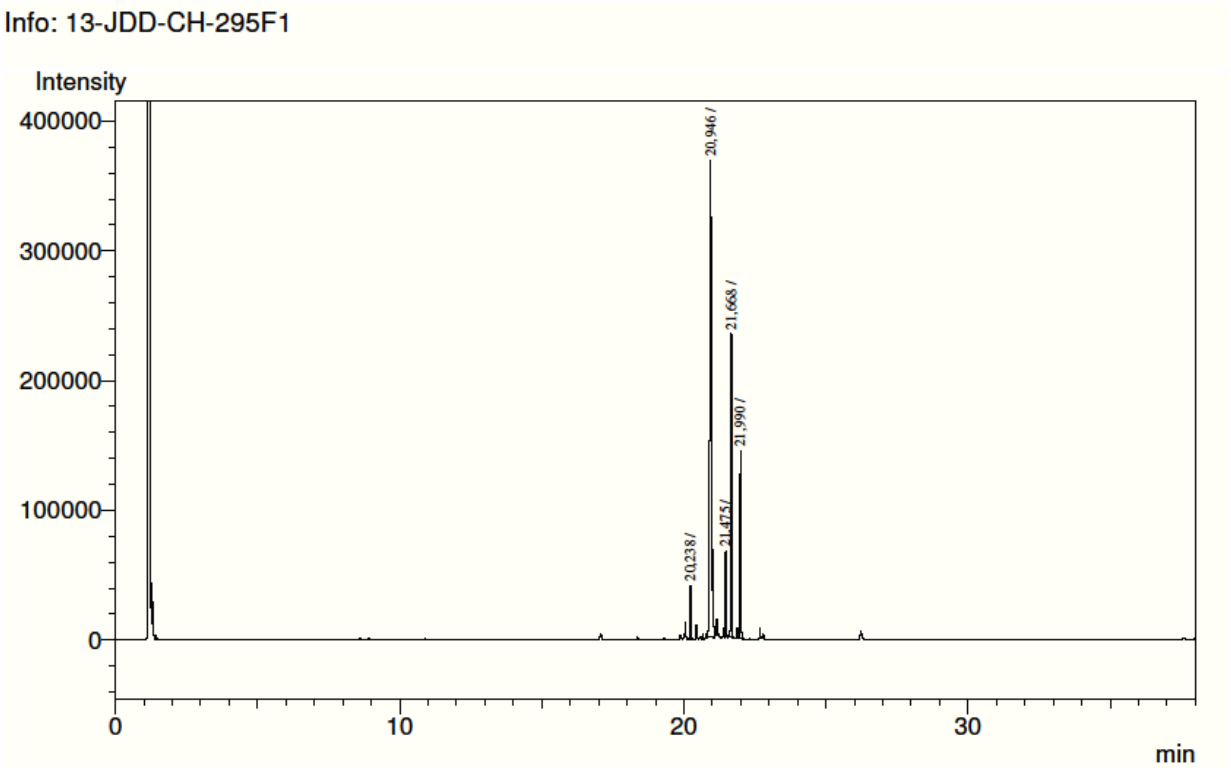




**Abb. 59**: GC-Analyse des Edukts **372** (oben) und des Produktgemischs **373** (unten).

Auch in der NMR-Analytik machte sich der Einsatz dieses Isomerengemisches an **372** bemerkbar, es konnten schließlich nicht einmal über die

Korrelationsspektren eindeutig die Strukturen der beiden Hauptprodukte bei *t* = 20.95 min und *t* = 21.69 min aufgeklärt werden (Abb. 60).

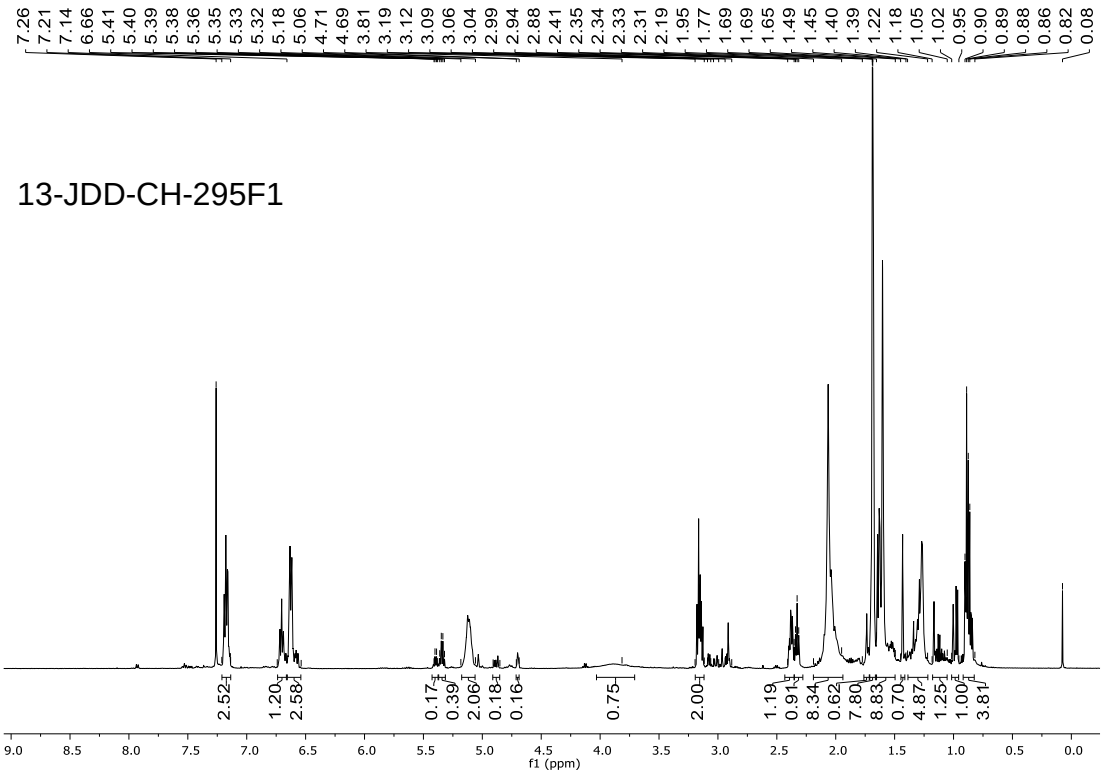
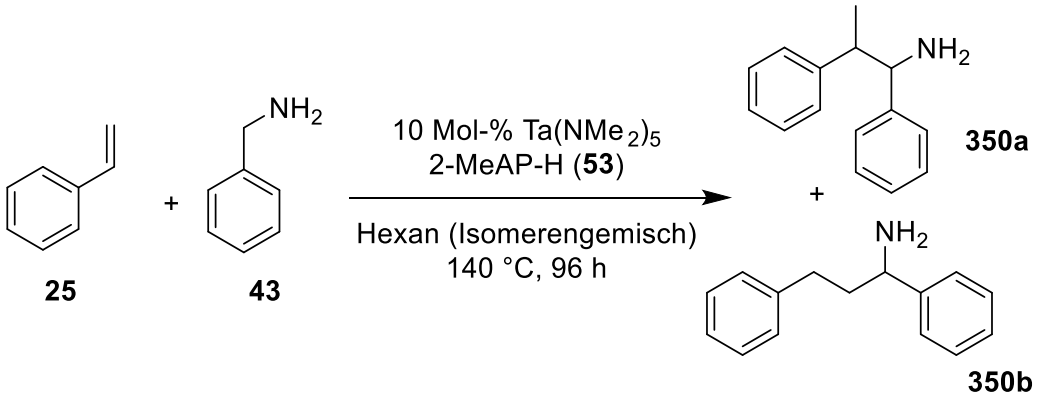



**Abb. 60**: $^{1}$H NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) der bei dem Versuch aus Schema 125 erhaltenen Fraktion.

Im Tieffeld sind eindeutig die Protonen des aromatischen Systems des Anilins zu erkennen. Interessanterweise sind im Bereich zwischen $\delta$ = 5.5 ppm und $\delta$ = 6.5 ppm keine Signale zu beobachten – diese entsprächen dem CH-Proton an der endständigen, monosubstituierten Doppelbindung (Dublett von Dublett durch *cis*/*trans*-Kopplung) - was wiederum die These unterstützt, dass diese Doppelbindung des Myrcens (**372**), wie in Schema 125 gezeigt, reagiert hat oder es zu einer entsprechenden Isomerisierung dieser Bindung im Verlauf der der Reaktion kam. Darüber hinaus kann festgestellt werden, dass in den erhaltenen Produkten zumindest noch Doppelbindungen vorhanden sein müssen, wie die Signale zwischen $\delta$ = 4.69 ppm und $\delta$ = 5.41 ppm belegen. Zudem sind im $^{13}$C NMR Spektrum mehrere, entsprechende Signale bei einer Verschiebung von $\delta$ = 124 ppm zu beobachten. Folglich wäre es für weitere Versuche mit diesem Dien unabdingbar ein reines Isomer einzusetzen um ein definiertes Produkt zu erhalten.

Da sich die Ta-Verbindung als sehr erfolgreicher Katalysator für die intermolekularen Umsetzungen von *N*-Methylanilinen erwiesen hatte, wurde im Folgenden versucht, auch unter Zusatz der Ligandenvorstufe 2-MeAP-H (**53**), eine entsprechende Reaktion von Benzylamin (**43**) mit Styrol (**25**) herbeizuführen (Tabelle 105).

**Tabelle 105**: Angestrebte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit Benzylamin (**43**) in Gegenwart von $Ta(NMe_2)_5$ und 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe.



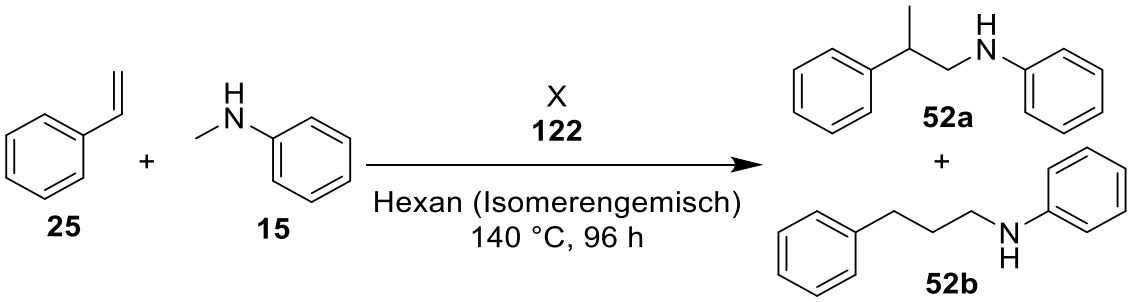

| Nr. | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b** |
|---|---|---|---|
| 1 | - | - | - |
| 2 | 10 | - | - |
| 3 | 20 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: Benzylamin (**43**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), $Ta(NMe_2)_5$ (0.2 mmol, 80 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.2 mmol, 22 mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1 mL), 140 °C, 96 h.

Leider blieben diese Bemühungen erfolglos. Weder $Ta(NMe_2)_5$ noch der Zusatz von 10 bzw. 20 Mol-% an Ligandenvorstufe **53** führten zu einer Umsetzung des Amins **43**. Im GC der hydrolysierten Reaktionsmischung waren stets die Edukte wieder zu detektieren.

Da sich der Zusatz des Aminopyridins **53** als nicht reaktivitätssteigernd bzw. die Selektivität der Reaktionen stark beeinflussend erwies, wurden zum Abschluss noch Experimente mit 2,6-Bis(phenylamino)pyridin (**122**) als Ligandenvorstufe zu unterschiedlichen Gruppe 4- und Gruppe 5-Metalle enthaltenen Präkatalysatoren durchgeführt (Tabelle 106).

**Tabelle 106**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) in Gegenwart von unterschiedlichen Katalysatorvorstufen und 2,6-Bis(phenylamino)pyridin (**122**) als Ligandenvorstufe.




| Nr. | X [Mol-%] | **122** [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ta(NMe_2)_5$ (10) | - | 93 | 98:2 |
| 2 | $Ta(NMe_2)_5$ (10) | 10 | 68 | 88:12 |
| 3 | $Ta(NMe_2)_5$ (10) | 20 | - | - |
| 4 | $Zr(NMe_2)_5$ (10) | - | - | - |
| 5 | $Zr(NMe_2)_5$ (10) | 10 | - | - |
| 6 | $Zr(NMe_2)_5$ (10) | 20 | - | - |
| 7 | $TiBn_4$ (10) | - | 11 | 48:52 |
| 8 | $TiBn_4$ (10) | 10 | - | - |
| 9 | $TiBn_4$ (10) | 20 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), Styrol (**25**, 3.0 mmol, 313 mg), X (10 Mol-%), 2,6-Bis(phenylamino)pyridin (**122**, 0.2 mmol, 52 mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 105 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 1 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **52a** + **52b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Wie auch schon bei den Versuchen mit 2-MeAP-H (**53**) als zugesetzte Ligandenvorstufe zum Ta-Präkatalysator (Tabelle 95) konnte auch unter Zusatz der sterisch anspruchsvolleren Ligandenvorstufe **122** keine Verbesserung weder hinsichtlich der Ausbeute noch hinsichtlich der Selektivität erreicht werden (Tabelle 106, Einträge 1-3). Während 20 Mol-% an **122** die intermolekulare Reaktion von *N*-Methylanilin (**15**) und Styrol (**25**) gänzlich inhibierte, führte der Zusatz von 10 Mol-% **122** wiederum nur zu einer vermehrten Bildung des linearen Produktes **52b**, wobei **52a** das Hauptprodukt blieb.

Der katalytische Einsatz von $Zr(NMe_2)_5$ in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung des Styrols (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) führte zu keiner entsprechenden Produktbildung (Tabelle 106, Eintrag 4) und auch der Zusatz der Ligandenvorstufe **122**, sei es mit einer Konzentration von 10 Mol-%, sei es mit einer Konzentration von 20 Mol-%, ließ keinen Umsatz erkennen.

Tetrabenzyltitan als Katalysator selbst ergab ein 1:1-Gemisch aus **52a** und **52b** mit einer Gesamtausbeute von 11 % (Tabelle 106, Eintrag 7), einer im Vergleich zur Literatur verminderten Ausbeute,[30] wobei die Bildung des zweifach alkylierten Produktes nicht beobachtet werden konnte. Allerdings führte auch in diesem Fall der Zusatz des Aminopyridins **122** zu keinerlei Umsatz (Tabelle 106, Einträge 8 und 9). Jedoch muss hierbei angemerkt werden, dass das Vorrühren der Ligandenvorstufe mit dem Präkatalysator weder unter Kühlung noch unter Lichtausschluss durchgeführt wurde. Da $TiBn_4$ sehr empfindlich auf äußere Einflüsse reagiert und zum Zerfall neigt, muss dies bei erneuten Experimenten beachtet werden.[78]

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich $Ta(NMe_2)_5$ als kommerziell erhältlicher, effektiver sowie hoch regioselektiver Katalysator für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrolen erwies, wobei der Zugang zum reinen verzweigten Hydroaminoalkylierungsprodukt erschlossen werden konnte.

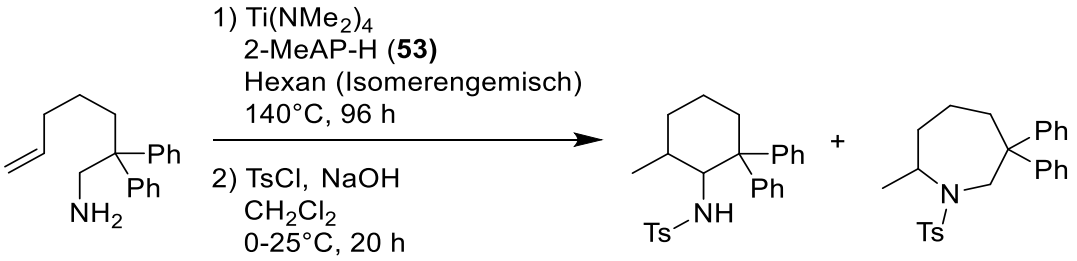
## 5.11 Intramolekulare Hydroaminoalkylierung von Aminoalkenen

### 5.11.1 Primäre Aminoalkene als Edukte

Da sich die in der vorliegenden Arbeit entwickelten Ti-Komplexsysteme als hervorragende Katalysatoren für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung bewiesen hatten, sollte die Anwendbarkeit dieser in der entsprechenden intramolekularen Reaktion untersucht werden, wobei neben primären auch sekundäre Aminoalkene umgesetzt werden sollten.

Bei den primären Aminoalkenen ist darüber hinaus noch zu beachten, dass es neben der angestrebten Hydroaminoalkylierung auch zu einer Hydroaminierung kommen kann. Da erst einmal nur die erstere Reaktion näher betrachtet werden sollte, wurden im Folgenden zunächst die Substrate getestet, die auf Grund ihrer Struktur bei entsprechender Hydroaminierung einen energetisch ungünstigen Siebenring (Azepan) ausbilden würden. Alle Studien hierzu wurden wiederum in einem geschlossenen Schlenkrohr bei 140 °C und für 96 Stunden durchgeführt, wobei darauf zu achten ist, dass die Lösungsmittelmenge von 1 mL bei den intermolekularen Versuchen auf 2 mL in den intramolekularen Experimenten erhöht worden war (Tabelle 107).

**Tabelle 107**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung/Hydroaminierung des primären Aminoalkens **181** in Gegenwart von $Ti(NMe_2)_4$ und von der Ligandenvorstufe **53**.




**181** **374a-Ts** **374b-Ts**

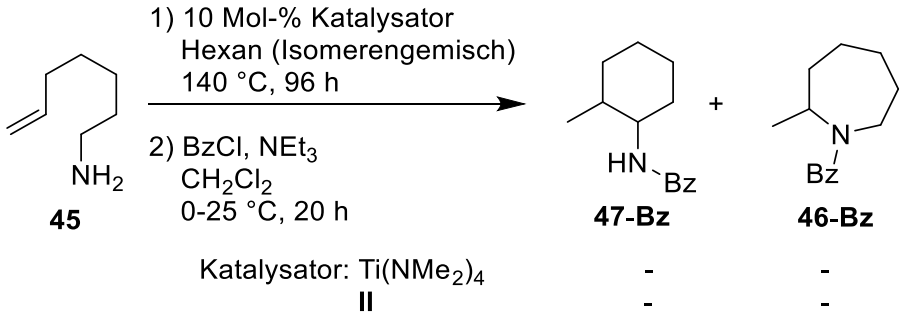
| Nr. | $Ti(NMe_2)_4$ [Mol-%] | 2-MeAP-H (**53**) [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Verhältnis **a**/**b** |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 5 | - | - | - |
| 2 | 10 | - | - | - |
| 3 | 5 | 5 | - | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 4 | 5 | 10 | - | - |
| 5 | 10 | 10 | - | - |
| 6 | 10 | 20 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: 1) Aminoalken **181** (2.0 mmol, 531 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.1 mmol, 22 mg, 5 Mol-% oder 0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), 2-MeAP-H (**53**, 0.1 mmol, 11 mg, 5 Mol-%, 0.2 mmol, 22 mg, 10 Mol-%, 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%), Hexan (Isomerengemisch, 2.0 mL), 140 °C, 96 h; 2) Tosylchlorid (3.0 mmol, 572 mg), NaOH (2 N, 10.0 mmol, 5.0 mL), Dichlormethan (10 mL).

Das durch die beiden Phenylreste auf Grund des Thorpe-Ingold-Effekts stark aktivierte 2,2-Diphenyl-6-heptenamin (**181**) wurde in Gegenwart des $Ti(NMe_2)_4$ sowie unter weiterem Zusatz der Ligandvorstufe **53** versucht zum Hydroaminoalkylierungsprodukt **374a**-**Ts** umzusetzen. Doch leider blieben alle Experimente erfolglos (Tabelle 107, Einträge 1-6). Es konnte im GC stets nur das Signal des Eduktamins detektiert werden. Im Falle der Umsetzung von **181** unter Katalyse von $Ti(NMe_2)_4$ (Tabelle 107, Einträge 1 und 2) ist dies sehr verwunderlich, da in der Literatur diese Reaktion bekannt ist mit einer Gesamtausbeute von 79 % an **374a**-**Ts** sowie von 11 % an **374b**-**Ts**.[90] Hierzu wurde noch einmal das Amin **181** neu synthetisiert, aber auch in diesen Versuchen konnte keinerlei Umsatz erzielt werden.

Es wurde danach das sterisch anspruchslosere Aminoalken **45** versucht einer intramolekularen Hydroaminoalkylierung zu unterziehen (Schema 126).

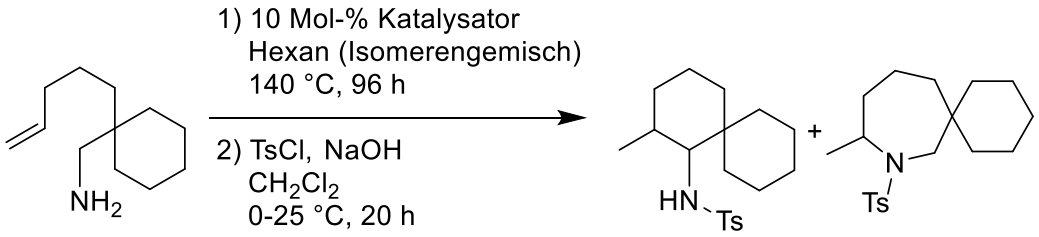



**Schema 126**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung/Hydroaminierung des primären Aminoalkens **45** in Gegenwart des $Ti(NMe_2)_4$ und des Komplexes **II**.

Aber auch in diesem Fall konnte weder unter Katalyse von $Ti(NMe_2)_4$ noch unter Einsatz des definierten Komplexes **II** die entsprechenden Produkte **47**-**Bz** oder **46**-**Bz** erhalten werden, obgleich die Umsetzung von **45** in Gegenwart von $Ti(NMe_2)_4$ literaturbekannt ist (160 °C, 72 h, 44 % Ausbeute

an **47**-**Bz**).[90] Da die Reaktionsbedingungen in der Literatur bezüglich der Reaktionstemperatur wesentlich höher sind, kann davon ausgegangen werden, dass die hohe Flüchtigkeit der Verbindung **45** nicht ausschlaggebend für den mangelnden Umsatz ist.

Es wurde dann versucht, das in β-Position durch einen Cyclohexyl-Rest substituierte Aminoalken **180** entsprechend zu cyclisieren (Schema 127).



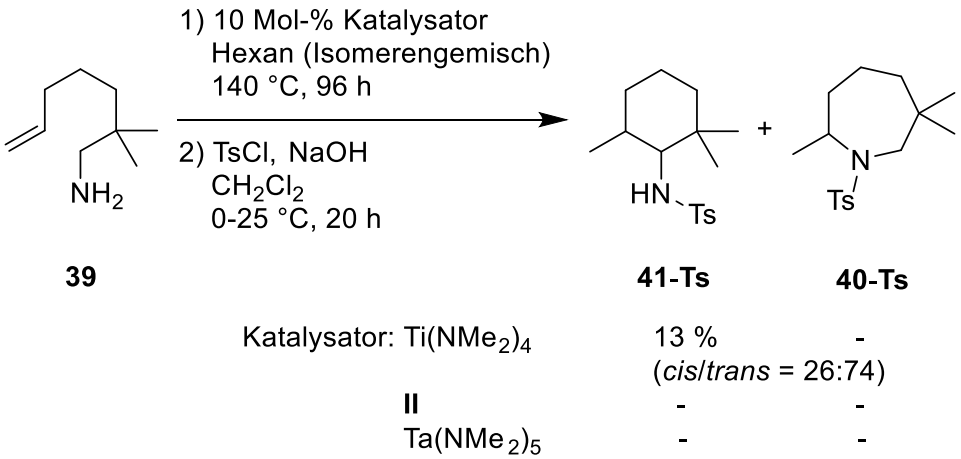

**180** **375a-Ts** **375b-Ts**

| Katalysator: | | |
|---|---|---|
| $Ti(NMe_2)_4$ | - | - |
| **II** | - | - |
| $Ta(NMe_2)_5$ | - | - |

**Schema 127**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung/Hydroaminierung des primären Aminoalkens **180** in Gegenwart des $Ti(NMe_2)_4$, des Komplexes **II** sowie des $Ta(NMe_2)_5$.

Auch in diesen Fällen zeigten sich sowohl $Ti(NMe_2)_4$ als auch der Komplex **II** als inaktiv. Gemäß Literatur wäre bei der Reaktion in Gegenwart von $Ti(NMe_2)_4$ zumindest ein Umsatz von bis zu 20 % zu Gunsten von **375a**-**Ts** zu erwarten gewesen.[90] Da $Ta(NMe_2)_5$ bereits erfolgreich die intramolekulare Hydroaminoalkylierung eines sekundären Aminoalkens katalysiert hatte,[13] sollte auch die Reaktivität dieser Verbindung in der entsprechenden Reaktion des Aminoalkens **180** untersucht werden, jedoch erwies sich auch dieser Katalysator als katalytisch zu wenig reaktiv.

Zum Schluss sollte das dimethylsubstituierte Aminoalken **39** zum entsprechenden Cyclohexylamin **41a**-**Ts** zur Reaktion gebracht werden (Schema 128).




**Schema 128**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung/Hydroaminierung des primären Aminoalkens **39** in Gegenwart des $Ti(NMe_2)_4$, des Komplexes **II** und des $Ta(NMe_2)_5$.

Mit diesem Substrat gelang schließlich die Umsetzung des Aminoalkens **39** zu **41**-**Ts**, wobei nach Tosylierung und Säulenchromatographie das Cyclohexylamin **41**-**Ts** mit einer Ausbeute von 13 % erhalten wurde (Literatur: 29 % nach 96 Stunden und bei einer Reaktionstemperatur von 145 °C),[90] während sowohl der Komplex **II** als auch die Ta-Verbindung keinerlei katalytische Reaktivität zeigten.

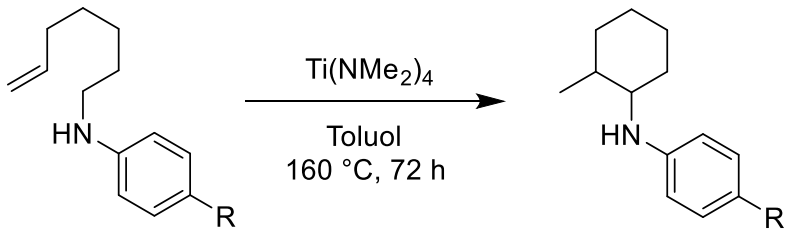
Zusammenfassend lässt sich an dieser Stelle anmerken, dass zur Überprüfung der katalytischen Aktivität der neu entwickelten Komplexsysteme eine erneute Synthese der entsprechenden primären Aminoalkene unabdingbar ist. Inaktivitäten der synthetisierten primären Aminoalkene in Hydroaminoalkylierungs-/Hydroaminierungsreaktionen sind in der Vergangenheit bereits beobachtet worden,[115] Ursache hierfür kann nur in der Darstellung der entsprechenden Edukte gesucht werden. Eine etwaige Aufreinigung der für die Darstellung dieser Edukte notwendigen Ausgangsmaterialien könnte eine Option darstellen um dennoch für die intramolekulare Hydroaminoalkylierung aktive Substrate zu erhalten.

### 5.11.2 Sekundäre Aminoalkene als Edukte

Bislang war die intramolekulare Hydroaminoalkylierung sekundärer *N*-arylierter Aminoalkene nur in Gegenwart von Zr-, Ta- oder Ti-Komplexen erfolgreich durchgeführt worden,[13,27,30,116] wobei die Umsätze hierbei fast immer, außer im Fall der Ta-katalysierten Reaktion,[13] in einem sehr niedrigen Bereich zu beobachten waren. Darüber hinaus wurde, unter Verwendung des $Ind_2TiMe_2$-Komplexes, eine Isomerisierung der endständigen C-C-Doppelbindung beobachtet, die durch eine konkurrierende C-H-Aktivierung in der allylischen Position hervorgerufen wurde.[33]

Die mit $Ti(NMe_2)_4$ als Katalysator in der Literatur bekannten Ergebnisse sind in Tabelle 108 der Übersichtlichkeit halber noch einmal dargestellt.[90]

**Tabelle 108**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung sekundärer Aminoalkene **182**, **185** und **186** unter katalytischer Wirkung von $Ti(NMe_2)_4$.[90]




**182**, **185**, **186** **376**, **377**

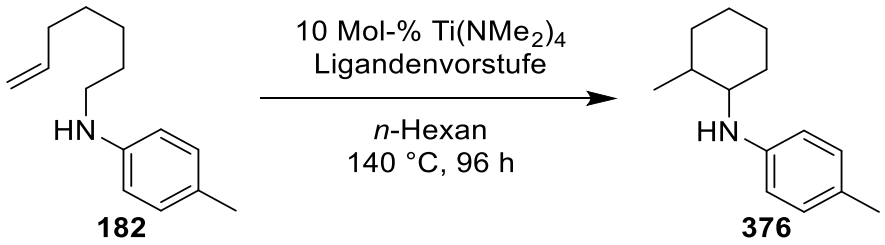
| Nr. | Aminoalken | $Ti(NMe_2)_4$ [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität *cis*/*trans*[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Me (**182**) | 5 | 15 (**376**) | 24:76 |
| 2 | Me (**182**) | 10 | 26 (**376**) | 20:80 |
| 3 | OMe (**185**) | 5 | 3 (**377**) | n. b. |
| 4 | $CF_3$ (**186**) | 5 | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: Aminoalken (2.0 mmol), $Ti(NMe_2)_4$ (0.1 mmol, 22 mg, 5 Mol-% oder 0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Toluol (2.0 mL), 160 °C, 72 h. Gesamtausbeute an isoliertem Produkt. [b] Verhältnis bestimmt durch $^1H$ NMR-Spektroskopie nach Säulenchromatographie.

In diesen Versuchen wurde bei einer Reaktionstemperatur von 160 °C das Aminoalken **182** in Gegenwart von 10 Mol-% $Ti(NMe_2)_4$ zum Cyclohexylamin **376** mit einer schlechten Ausbeute von 26 % umgesetzt (Tabelle 108, Einträge 1 und 2). Eine Donorfunktionalisierung wurde kaum toleriert (Tabelle 108, Eintrag 3). Die entsprechende Hydroaminoalkylierung des $CF_3$-substituierten Aminoalkens **186** gelang gar nicht (Tabelle 108, Eintrag 4).

So wurde im Folgenden zunächst die Cyclisierung des Aminoalkens **182** in Gegenwart von $Ti(NMe_2)_4$ sowie unter Zusatz der Aminopyridine **53** und **122** als Ligandenvorstufen näher untersucht (Tabelle 109), wobei die für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung angewendeten Reaktionsbedingungen auch hier ihren Einsatz fanden. Auf eine Tosylierung im Anschluss an die Reaktion konnte verzichtet werden, da das zu erwartende Cyclohexylamin **376** eine wesentlich geringere Flüchtigkeit als die entsprechende Produkte der Reaktionen primärer Aminoalkene aufweisen sollte.

**Tabelle 109**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung des sekundären Aminoalkens **182** unter katalytischer Wirkung von $Ti(NMe_2)_4$ sowie der Ligandenvorstufen **53** und **122**.




**182** **376**

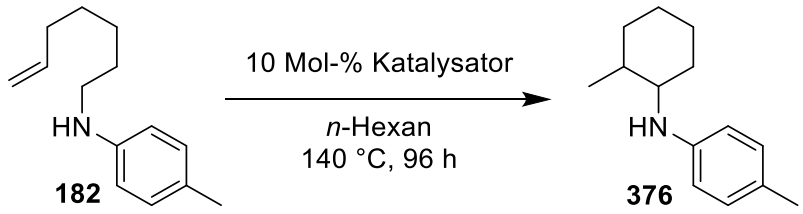
| Nr. | Ligandenvorstufe [Mol-%] | Ausbeute [%][a] | Selektivität *cis*/*trans*[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | - | 21 | 25:75 |
| 2 | **53** (10) | 96 | 50:50 |
| 3 | **53** (20) | 97 | 45:55 |
| 4 | **122** (10) | 21 | 50:50 |
| 5 | **122** (20) | 11 | 38:62 |

[a] Reaktionsbedingungen: Aminoalken (**184**, 2.0 mmol, 407 mg), $Ti(NMe_2)_4$ (0.2 mmol, 45 mg, 10 Mol-%), Ligandenvorstufe **53** (0.2 mmol, 22 mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 43 mg, 20 Mol-%) bzw. Ligandenvorstufe **122** (0.2 mmol, 52 mg, 10 Mol-% oder 0.4 mmol, 105 mg,

20 Mol-%), *n*-Hexan (2.0 mL), 140 °C, 96 h. Gesamtausbeute an isoliertem Produkt **376**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Wie zu erwarten war, erwies sich $Ti(NMe_2)_4$ als Katalysator für diese Reaktion als nicht sehr effektiv, so konnte **376** mit einer Ausbeute von 21 % erhalten werden, wobei die Selektivität zu Gunsten des *trans*-Produktes ausfiel (Tabelle 109, Eintrag 1). Hierbei ist anzumerken, dass im Gegensatz zu früheren Arbeiten das Verhältnis der Isomere nicht über $^1$H NMR-Spektroskopie,[90] sondern über GC-Analyse bestimmt wurde. Erstaunlicherweise erwies sich jedoch der Zusatz von 2-MeAP-H (**53**) als Ligandenvorstufe für die Reaktion als sehr förderlich (Tabelle 109, Einträge 2 und 3). Im GC war ein quantitativer Umsatz zu erkennen, so dass nach Säulenchromatographie **376** als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 96-97 % erhalten wurde. Im Gegensatz zum $Ti(NMe_2)_4$ als Katalysator konnte das Isomerenverhältnis in diesem Fall als nahezu 1:1 für *cis* zu *trans* bestimmt werden. Das sterisch anspruchsvollere Aminopyridin **122** hingegen führte zu einem Einbruch in der Ausbeute (Tabelle 109, Einträge 4 und 5). Jedoch konnte unter Einsatz des 1:2-Gemisches von Ti-Verbindung und Ligandenvorstufe **122** eine selektivere Bildung des *trans*-Produktes **376** erreicht werden.

Da sich die 1:2-Mischung von $Ti(NMe_2)_4$ und 2-MeAP-H (**53**) als genauso effektiv herausstellte, wie das entsprechende 1:1-Gemisch, wurde im Folgenden das Aminoalken **182** unter Zusatz von 10 Mol-% der definierten Komplexe **II** und **VII** versucht umzusetzen (Schema 129).




Katalysator: **II**: 98 % (*cis*/*trans* = 48:52)
**VII**: 11 % (*cis*/*trans* = 38:62)

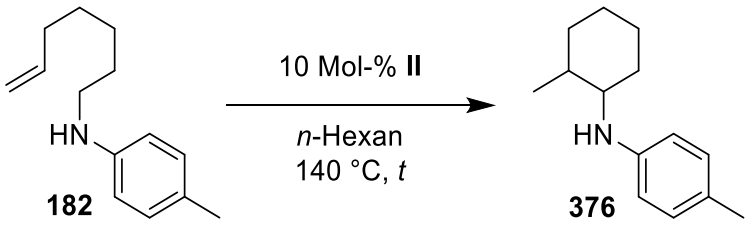
**Schema 129**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung des sekundären Aminoalkens **182** unter katalytischer Wirkung der Komplexe **II** und **VII**.

So wurde unter Verwendung des Komplexes **II** wiederum ein vollständiger Umsatz des Amins **182** zum Cyclohexylamin **376** erreicht, so dass in den

folgenden Untersuchungen stets die definierte Verbindung **II** eingesetzt werden konnte.

Da nach 96 Stunden ein vollständiger Umsatz erreicht wurde, wurde in einer sich anschließenden Studie nun die benötigte Reaktionszeit näher untersucht (Tabelle 110).

**Tabelle 110**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung des sekundären Aminoalkens **182** bei unterschiedlichen Reaktionszeiten.



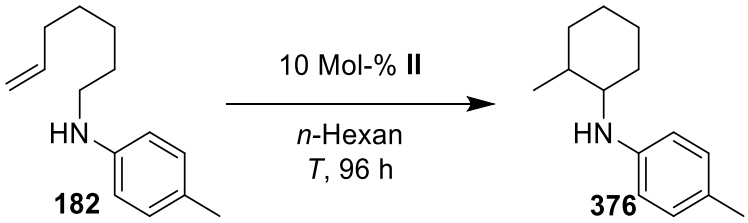

| Nr. | *t* [h] | Ausbeute [%][a] | Selektivität *cis*/*trans*[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | 16 | 97 | 44:56 |
| 2 | 24 | 96 | 44:56 |
| 3 | 48 | 98 | 50:50 |
| 4 | 72 | 97 | 49:51 |
| 5 | 96 | 98 | 48:52 |

[a] Reaktionsbedingungen: Aminoalken (**182**, 2.0 mmol, 407 mg), Komplex **II** (0.2 mmol, 70 mg, 10 Mol-%), *n*-Hexan (2.0 mL), 140 °C, *t*. Gesamtausbeute an isoliertem Produkt **376**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Bei 10 Mol-% **II** und 140 °C Reaktionstemperatur konnte so schon nach Rühren über Nacht eine sehr gute Ausbeute an **376** von 97 % nach Säulenchromatographie erreicht werden (Tabelle 110, Eintrag 1). Diese intramolekulare Reaktion läuft demnach sehr rasch ab, denn entsprechende Verlängerungen der Reaktionszeiten führten weder zu einer Verbesserung noch einer Verschlechterung der Ausbeute. Auch bezogen auf die Selektivität der Reaktion konnte keinerlei Einfluss dieses Parameters auf die *cis*/*trans*-Verteilung festgestellt werden (Tabelle 110, Einträge 2-5).

Als weiterer zu verändernder Faktor stellte sich die Reaktionstemperatur heraus (Tabelle 111).

**Tabelle 111**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung des sekundären Aminoalkens **182** bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen.



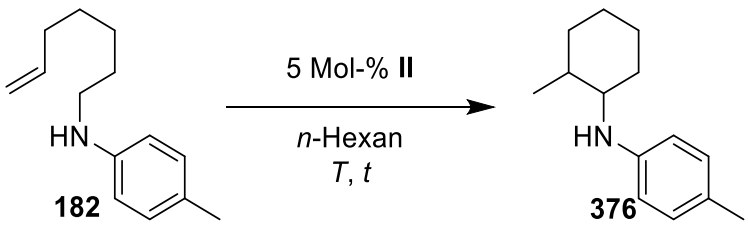

| Nr. | *T* [°C] | Ausbeute [%][a] | Selektivität *cis*/*trans*[b] |
|---|---|---|---|
| 1 | 25 | - | - |
| 2 | 50 | - | - |
| 3 | 100 | - | - |
| 4 | 120 | 93 | 44:56 |
| 5 | 140 | 98 | 48:52 |

[a] Reaktionsbedingungen: Aminoalken (**182**, 2.0 mmol, 407 mg), Komplex **II** (0.2 mmol, 70 mg, 10 Mol-%), *n*-Hexan (2.0 mL), *T*, 96 h. Gesamtausbeute an isoliertem Produkt **376**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Es war festzustellen, dass eine Mindesttemperatur von 100 °C erreicht werden musste, bevor die Reaktion überhaupt stattfand (Tabelle 111, Einträge 1-3). Da jedoch die beste Ausbeute an **376** bei 140 °C erreicht wurde, sollte diese auch in den weiteren Reaktionen als Standardreaktionstemperatur beibehalten werden (Tabelle 111, Einträge 4 und 5).

Schließlich wurde die Katalysatorladung noch von 10 auf 5 Mol-% verringert (Tabelle 112).

**Tabelle 112**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung des sekundären Aminoalkens **182** bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen und verringerter Katalysatorladung.



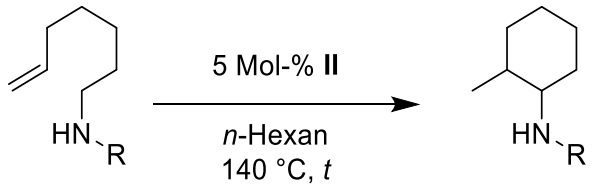
| Nr. | *T* [°C] | *t* [h] | Ausbeute [%][a] | Selektivität *cis*/*trans*[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 120 | 96 | 85 | 48:52 |
| 2 | 140 | 96 | 97 | 46:54 |

[a] Reaktionsbedingungen: Aminoalken (**182**, 2.0 mmol, 407 mg), Komplex **II** (0.1 mmol, 35 mg, 5 Mol-%), *n*-Hexan (2.0 mL), *T*, 96 h. Gesamtausbeute an isoliertem Produkt **376**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

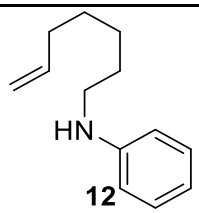
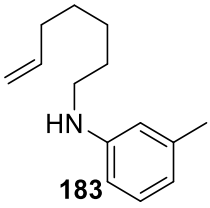
Auch mit verminderter Katalysatorkonzentration konnte bei 140 °C Reaktionstemperatur ein vollständiger Umsatz zu **376** erreicht werden (Tabelle 112, Eintrag 2), während bei 120 °C auch noch eine gute Ausbeute von 85 % erhalten werden konnte.

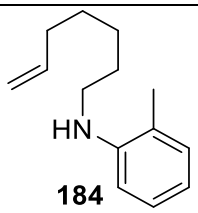
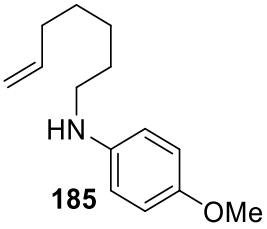
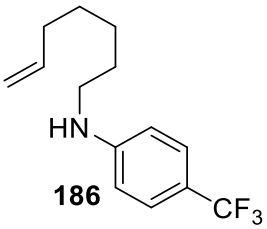
In der folgenden Studie wurden dann 5 Mol-% an Komplex **II** bei 140 °C für 24 und 96 Stunden mit unterschiedlich substituierten Aminoalkenen umgesetzt (Tabelle 113).

**Tabelle 113**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung sekundärer Aminoalkene **12**, **183**-**186**.




**12**, **183 - 186** **13**, **377**, **378**

| Nr. | Aminoalken | *t* [h] | Ausbeute [%][a] | Selektivität *cis*/*trans*[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  | 24 | 43 (**13**) | 45:55 |
| 2 | **12** | 96 | 95 (**13**) | 46:54 |
| 3 |  | 24 | 9 (**378**) | 46:54 |
| 4 | **183** | 96 | 37 (**378**) | 47:53 |

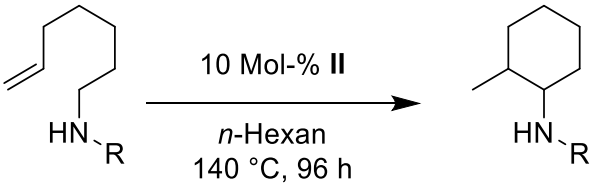
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 |  | 24 | - | - |
| 6 | | 96 | - | - |
| 7 |  | 24 | - | - |
| 8 | | 96 | 15 (**377**) | 73:27 |
| 9 |  | 24 | - | - |
| 10 | | 96 | - | - |

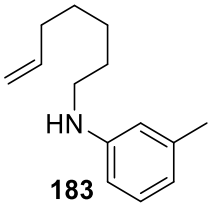
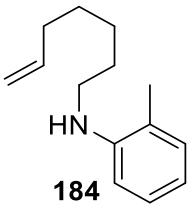
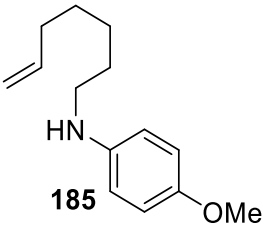
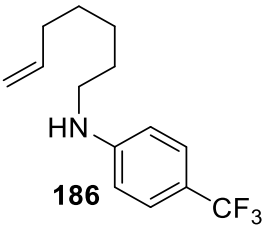
[a] Reaktionsbedingungen: Aminoalken (2.0 mmol), Komplex **II** (0.1 mmol, 35 mg, 5 Mol-%), *n*-Hexan (2.0 mL), 140 °C, 24 h oder 96 h. Gesamtausbeute an isoliertem Produkt. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Das unsubstituierte Aminoalken **12** zeigte nach 24 Stunden einen 50 %igen Umsatz, nach 96 Stunden konnte das cyclisierte Produkt **13** mit einer Ausbeute von 95 % erhalten werden (Tabelle 113, Einträge 1 und 2). Dieses Produkt gehört zu den wenigen literaturbekannten Verbindungen, die durch diese Reaktion erhalten werden konnten.[13] Aber im Gegensatz zu dem Versuch mit $Ta(NMe_2)_5$ als Katalysator war die Ausbeute deutlich höher, während die Selektivität vergleichbar blieb. Während die *meta*-Substitution durch eine Methylgruppe zwar toleriert wurde, jedoch zu deutlich geringeren Ausbeuten führte (24 Stunden: 9 %, 96 Stunden: 37 %, Tabelle 113, Einträge 3 und 4), erwies sich das in *ortho*-Position methylierte Aminoalken **184** als sterisch zu anspruchsvoll (Tabelle 113, Einträge 5 und 6). Auch das elektronenarme Aminoalken **186** konnte, wie bereits beobachtet,[33,36] nicht entsprechend umgesetzt werden (Tabelle 113, Einträge 9 und 10). Darüber hinaus erwies sich wiederum das elektronenreiche Aminoalken **185** erst nach 96 Stunden als reaktiv genug um zur Bildung von **377** zu führen, allerdings nur mit einer geringen Ausbeute von 15 % (Tabelle 113, Einträge 7 und 8). Interessanterweise wurde in diesem Fall das *cis*-Produkt **377** als Hauptprodukt gebildet, mit einer Selektivität von 73:27.

Um die Ausbeute der Experimente aus Tabelle 113, Einträge 4 und 8 noch zu steigern wurden diese Aminoalkene noch einmal in Gegenwart von 10 Mol-% an Komplex **II** umgesetzt (Tabelle 114).

**Tabelle 114**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung sekundärer Aminoalkene **183**-**186**.




| Nr. | Aminoalken | Ausbeute [%][a] | Selektivität *cis*/*trans*[b] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **183** | 94 (**378**) | 44:56 |
| 2 |  **184** | - | - |
| 3 |  **185** | 81 (**377**) | 73:27 |
| 4 |  **186** | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: Aminoalken (2.0 mmol), Komplex **II** (0.2 mmol, 70 mg, 10 Mol-%), *n*-Hexan (2.0 mL), 140 °C, 96 h. Gesamtausbeute an isoliertem Produkt. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Unter diesen Bedingungen ließen sich die Aminoalkene **183** und **185** auch mit sehr guten Ausbeuten zu den Cyclohexylaminen **378** und **377** umsetzen (Tabelle 114, Einträge 1 und 3), wobei die Selektivität im Falle von **377**

weiterhin zu Gunsten des *cis*-Isomers ausfiel. Synthetisch gesehen sind die bei dieser Reaktion erhaltenen Isomere auf Grund des Vorhandenseins der PMP-Schutzgruppe am Stickstoff sehr interessant.[107] Während das akzeptorsubstituierte Amin **186** weiterhin keinerlei Reaktivität aufwies (Tabelle 114, Eintrag 4), sondern eine komplette Zersetzung des Edukts **186** im GC zu beobachten war, konnte im GC des rohen Reaktionsgemisches des Versuchs aus Tabelle 114, Eintrag 2 ein geringer Umsatz hin zu den Produkten erkannt werden (Abb. 61).

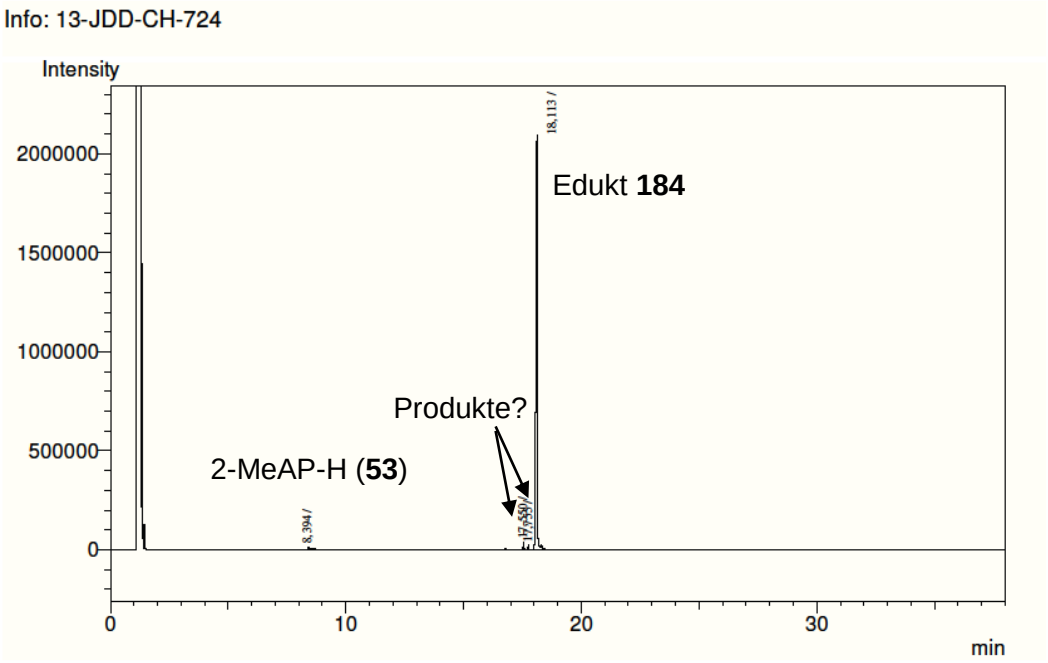
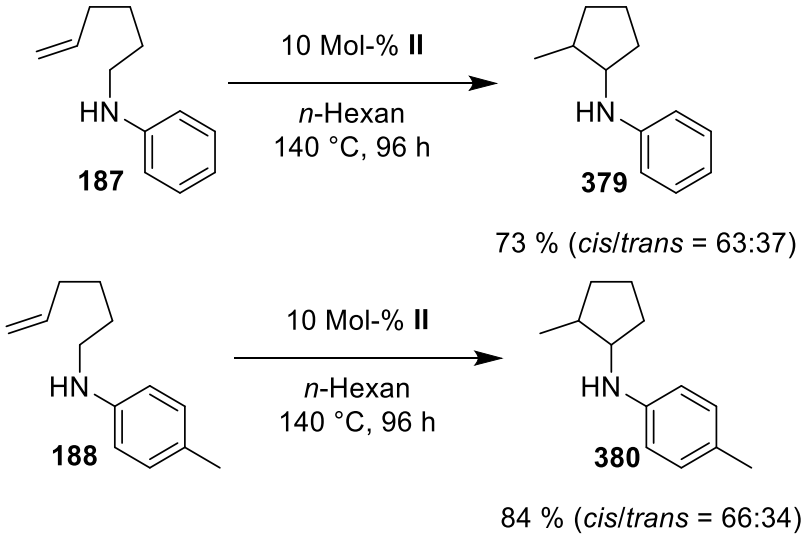



**Abb. 61**: GC-Analyse des rohen Reaktionsgemisches aus Tabelle 114, Eintrag 2.

Neben dem Signal der Ligandenvorstufe 2-MeAP-H (**53**) bei einer Retentionszeit *t* = 8.4 min und dem Signal des Eduktes **184** bei *t* = 18.1 min sind zwei Signale bei *t* = 17.6 min und *t* = 17.8 min zu erkennen, die auf eine mögliche Produktbildung hindeuten. Doch leider war der Umsatz so gering, dass nach Säulenchromatographie kein entsprechendes Produkt erhalten werden konnte.

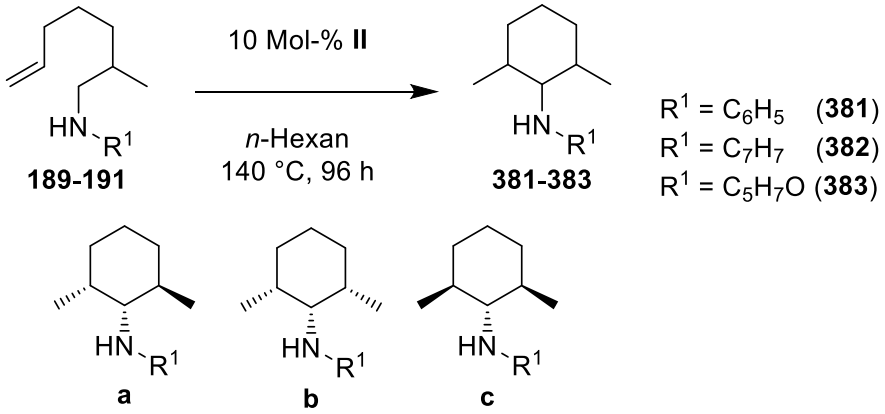
In einer weiteren kurzen Studie sollte überprüft werden, ob eine Verkürzung der Kohlenstoffkette der sekundären Aminoalkene ebenso toleriert wurde (Schema 130).




**Schema 130**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung sekundärer Aminoalkene **187** und **188** zu den Cyclopentylaminen **379** und **380**.

Unter Einsatz von 10 Mol-% Komplex **II** und bei 140 °C Reaktionstemperatur konnten nach 96 Stunden Reaktionszeit die Cyclopentylamine **379** und **380** mit guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden (73 % bzw. 84 %). Interessanterweise führte die Umsetzung dieser Aminoalkene zu einer Favorisierung der jeweiligen *cis*-Produkte (60:40).

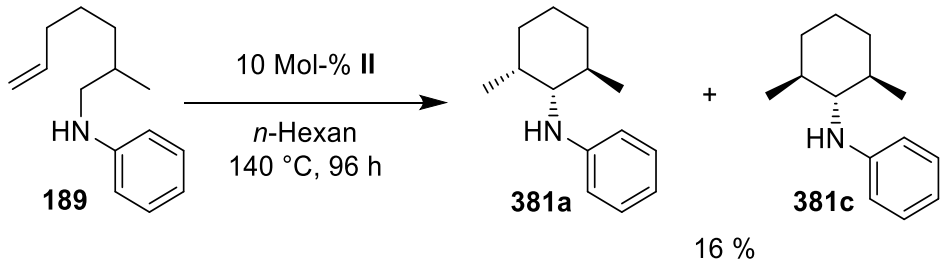
Schließlich wurden in β-Position mono- sowie disubstituierte Aminoalkene in der intramolekularen Hydroaminoalkylierung umgesetzt, wobei insbesondere die geminal disubstituierten Amine als nicht umsetzbar galten.[27]




**Schema 131**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung sekundärer β-substituierter Aminoalkene **189**-**191** sowie die daraus resultierenden Diastereomere **a**-**c**.

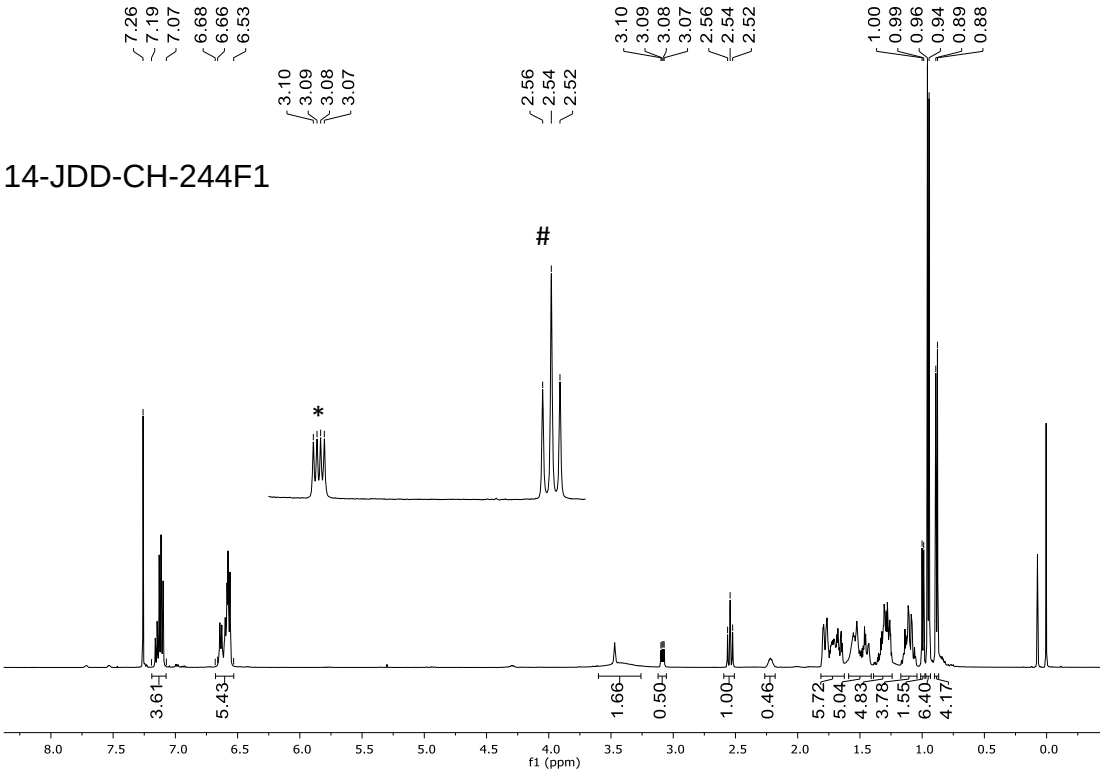
Auf Grund der Substitution ergeben sich drei Diastereomere **a**-**c** (Schema 131). Soweit es möglich war, wurden die Verhältnisse aus dem $^1$H NMR abgeleitet.

Die intramolekulare Hydroaminoalkylierung des einfachen phenyl-substituierten Aminoalkens **189** führte nach Säulenchromatographie zu einem gelben Öl, das mit 16 % Ausbeute eine Mischung zweier Diastereomere von **381** ergab (Schema 132).




**Schema 132**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung des Aminoalkens **191**.

Über das entsprechende $^1$H NMR Spektrum ließen sich dann im Folgenden eindeutig nur die Diastereomere **381a** und **381c** zuordnen (Abb. 62).



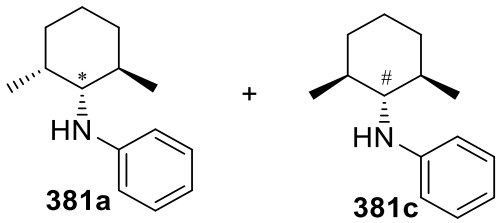
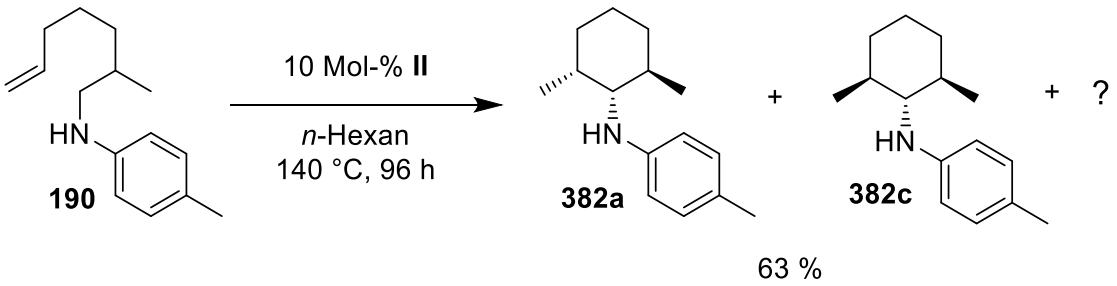



**Abb. 62**: $^{1}$H NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) des Diastereomerengemisch von **381**.

Während im Tieffeld eindeutig Signale mehrerer aromatischer Systeme zu erkennen sind, fallen weiter im Hochfeld insbesondere das Dublett von Dublett-Signal bei $\delta$ = 3.09 ppm und das Triplett-Signal bei $\delta$ = 2.54 ppm auf: Ersteres weißt eine $^{3}J_{ae}$-Kopplungskonstante von 4.3 Hz sowie eine $^{3}J_{aa}$-Kopplungsonstante von 8.6 Hz auf, während das Triplett eine $^{3}J_{aa}$-Konstante von 10.1 Hz ergibt. Die diese Signale hervorrufenden Protonen sind die, die an die im Cyclohexan-Ring neu entstandenen $sp^3$-C-Atome, die den Stickstoffrest tragen, gebunden sind (markiert mit „*“ und „#“). Auf Grund der Kopplungskonstanten sowie des Aufspaltungsmusters ist eine Zuordnung möglich: Das dd-Signal kann nur durch eine Kopplung mit einem axialen sowie äquatorialen Proton entstanden sein, so dass hierfür nur das Diastereomer **381a** in Frage kommt, während das Triplett durch zwei enantiotope CH-Gruppen, wie in **381c**, hervorgerufen werden kann. Auch im GC sind deutlich zwei Signale zu erkennen, so dass sich das Verhältnis von **381a** zu **381c** zu 33:67 ergibt.

Die intramolekulare Reaktion des in *para*-Position methylsubstituierten Aminoalkens **190** führte nach Säulenchromatographie ebenso zu einem gelben Öl, das mit einer Gesamtausbeute von 63 % die Diastereomere **382a** und **382c** enthielt (Schema 133).




**Schema 133**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung des Aminoalkens **190**.

Auch in diesem Fall konnte das Verhältnis der Diastereomere **382a** und **382c** über das $^1$H NMR Spektrum bestimmt werden (Abb. 63).

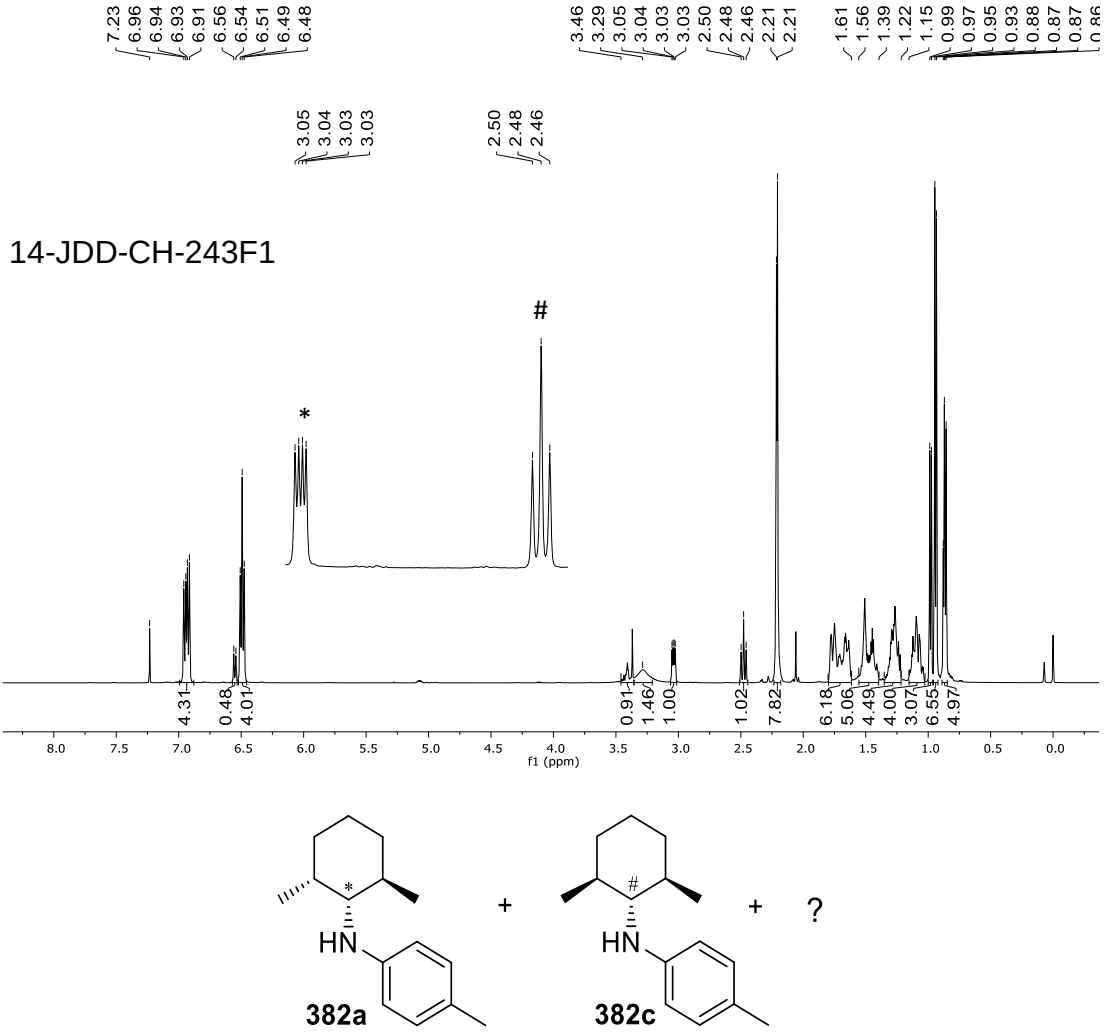
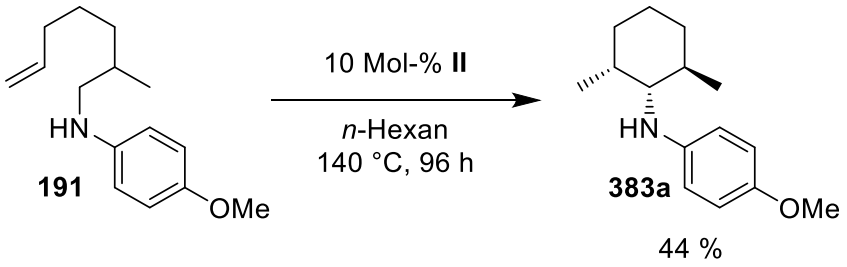



**Abb. 63**: $^1$H NMR Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) des Diastereomerengemisch von **382**.

Es sind wiederum deutlich ein dd-Signal bei $\delta$ = 3.04 ppm sowie ein Triplett-Signal bei $\delta$ = 2.48 ppm zu beobachten, die sich wie oben erläutert den Diastereomeren **382a** und **382c** zuordnen lassen. In diesem Fall ergibt sich dann das Verhältnis von **382a** zu **382c** zu 49:51. Allerdings sind im $^1$H NMR überdies noch weitere Signale im aromatischen Bereich sowie bei $\delta$ = 3.29-3.46 ppm zu erkennen, so dass die Bildung eines weiteren Diastereomers nicht ausgeschlossen werden kann.

Überraschenderweise führte die Umsetzung des elektronenreichen Aminoalkens **191** zur diastereoselektiven Bildung des Cyclohexylamins **383a** mit einer Ausbeute von 44 % nach Säulenchromatographie (Schema 134).




**Schema 134**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung des Aminoalkens **193**.

Die selektive Bildung dieses Diastereomers zeigte sich auch im entsprechenden $^{1}$H NMR Spektrum (Abb. 64).

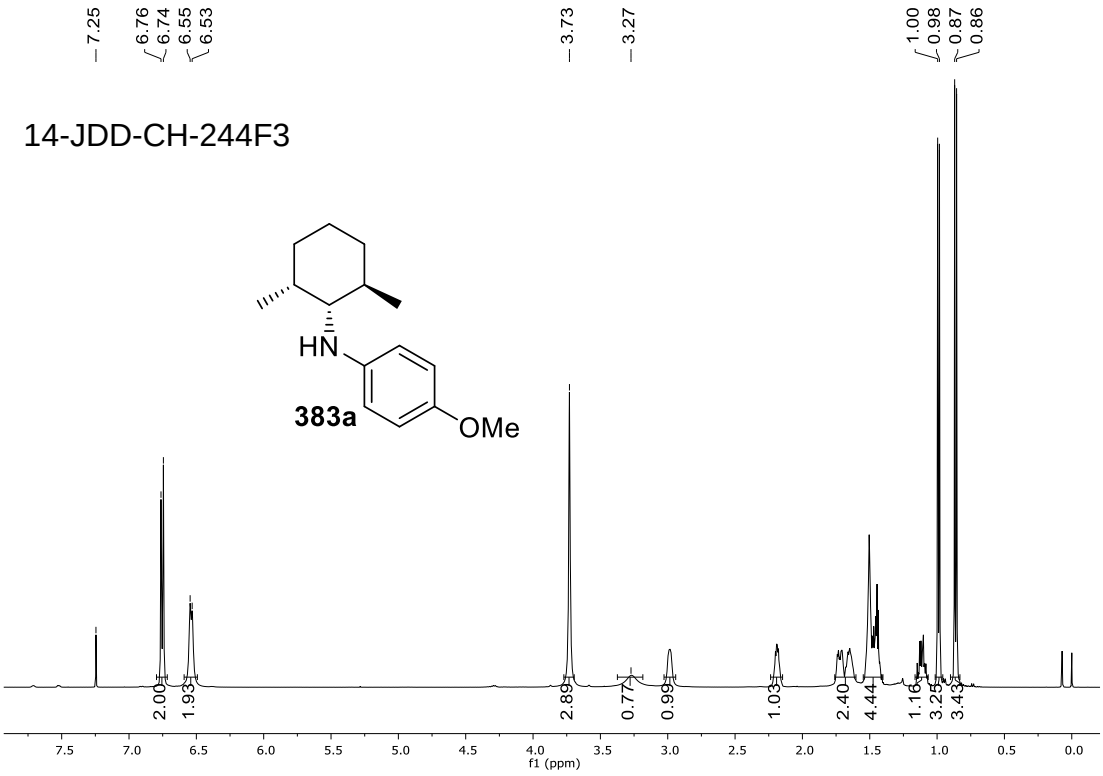
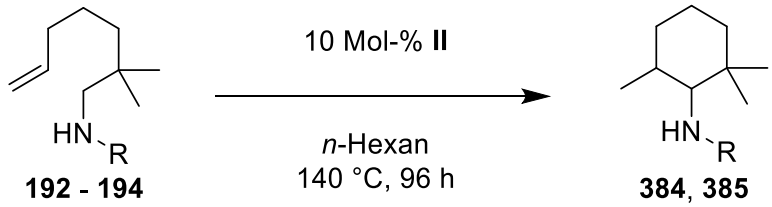


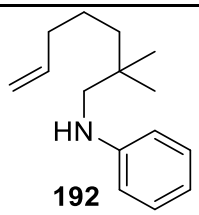
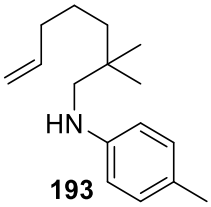
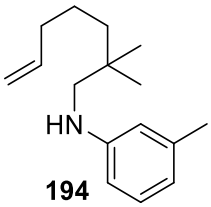

**Abb. 64**: $^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) des Diastereomers **383a**.

So ergeben sich im Hochfeld deutlich 2 Dublett-Signale mit einem Integral von jeweils 3 Protonen, so dass diese zwei diastereotopen Methylgruppen entsprechen müssen. Dies ist nur dann der Fall, wenn die eine Methylgruppe *trans*- und die andere *cis*-ständig zum Aminrest gebunden sind, wie im Diastereomer **383a** der Fall.

Schließlich wurden die geminal disubstituierten Aminoalkene **192**-**194** versucht in einer intramolekularen Hydroaminoalkylierung umzusetzen (Tabelle 115).

**Tabelle 115**: Intramolekulare Hydroaminoalkylierung der Aminoalkene **192**-**194**.




| Nr. | Aminoalken | Ausbeute [%][a] | Selektivität *cis*/*trans*[b] |
|---|---|---|---|
| 1 |  **192** | - | - |
| 2 |  **193** | 15 (**384**)[c] | 37:63 |
| 3 |  **194** | 9 (**385**) | 55:45 |

[a] Reaktionsbedingungen: Aminoalken (2.0 mmol), Komplex **II** (0.2 mmol, 70 mg, 10 Mol-%), *n*-Hexan (2.0 mL), 140 °C, 96 h. Gesamtausbeute an isoliertem Produkt. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Versuch durchgeführt von Christian Brahms.

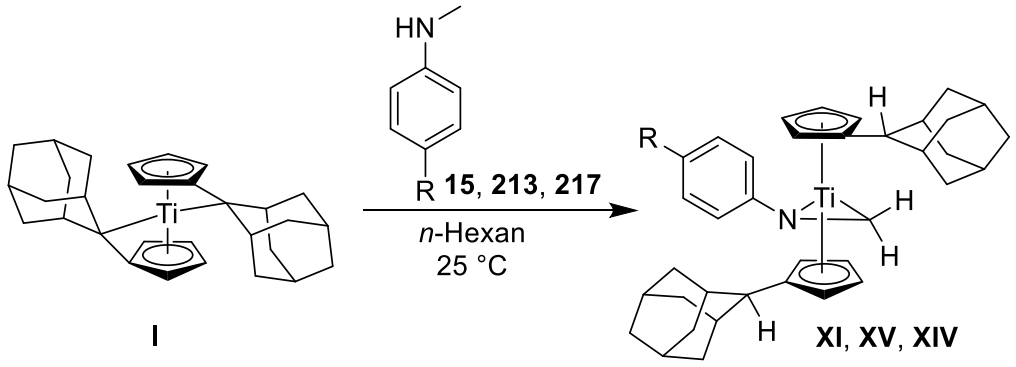
Einzig die in *para*- und in *meta*-Position alkylsubstituierten Aminoalkene **193** und **194** konnten entsprechend umgesetzt werden, wobei ein deutlicher Unterschied in der Selektivität zu beobachten war (Tabelle 115, Einträge 2 und 3). Während bei **193** die *trans*-Verbindung als Hauptisomer gebildet wurde (37:63), ergab sich im Falle der Verbindung **194** ein nahezu 1:1-Verhältnis der beiden Regioisomere.

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass Komplex **II** einen für die intramolekulare Hydroaminoalkylierung sekundärer Aminoalkene wirkungs-

vollen Katalysator darstellt. Im Falle der entsprechenden Cyclopentylamine konnte eine klare *cis*-Selektivität festgestellt werden und es konnten sogar erstmalig geminal mono- sowie disubstituierte Aminoalkene mit teilweise guten Ausbeuten umgesetzt werden.

# 6 Titanaaziridine und deren Reaktion mit sekundären Aminen

Wie bereits in der Einleitung (Kapitel 1.2) gezeigt, stellen Titanaaziridine eines der wichtigsten Intermediate im für die Hydroaminoalkylierung angenommenen Katalysecyclus dar, da schließlich das Alken im C-C-bindungsbildenden Schritt in die Ti-C-Bindung des $\eta^2$-Imintitankomplexes insertiert. Im Arbeitskreis Beckhaus gelang schließlich die direkte und spontane Bildung der Titanaaziridine **XI**, **XIV** und **XV** durch Umsetzung des sterisch hoch anspruchsvollen Bis($\eta^5$:$\eta^1$-adamantylidenpentafulven)-titankomplexes (**I**) mit den *N*-Methylanilinen **15**, **213** und **217** in quantitativen Ausbeuten (Schema 135).[114]



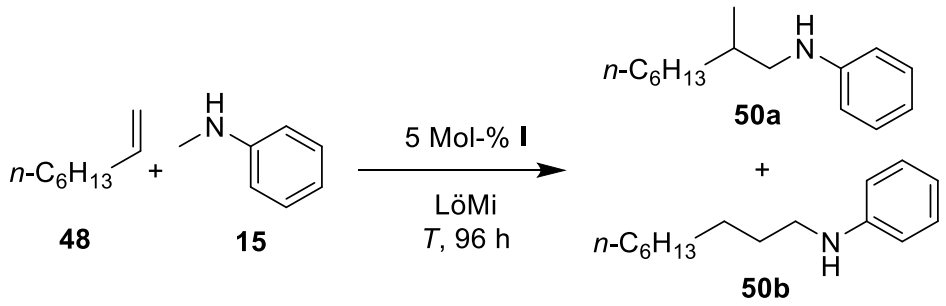

R = H (**15**)
R = $CH_3$ (**213**)
R = Cl (**217**)

R = H (**XI**)
R = $CH_3$ (**XV**)
R = Cl (**XIV**)

**Schema 135**: Spontane Bildung der Titanaaziridine **XI**, **XIV** und **XV** aus sekundären Aminen und Ti-Komplex **I**.

Auf Grund dieser beobachteten spontanen Bildung der Aziridine wurde in einer sich anschließenden Studie zunächst versucht in Gegenwart von 5 Mol-% an Ti-Komplex **I** 1.0 Äquivalente *N*-Methylanilin (**15**) mit 1.5 Äquivalenten 1-Octen (**48**) in einer intermolekularen Hydroaminoalkylierung umzusetzen (Tabelle 116).

**Tabelle 116**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) mit *N*-Methylanilin (**15**) unter katalytischem Einsatz von **I** bei unterschiedlichen Temperaturen und in unterschiedlichen Lösungsmitteln.



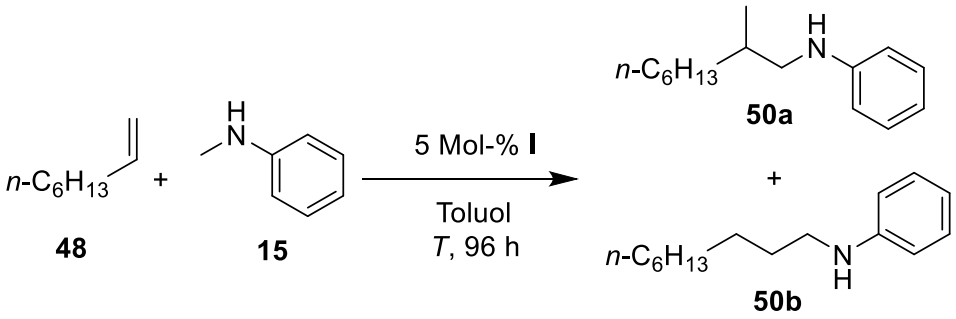

| Nr. | LöMi | *T* [°C] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a/b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Toluol | 25 | 3 | 59:41 |
| 2 | Toluol | 40 | 2 | 59:41 |
| 3 | Toluol | 60 | 2 | 59:41 |
| 4 | Toluol | 160 | - | - |
| 5 | *n*-Hexan | 25 | 4 | 58:42 |
| 6 | *n*-Hexan | 40 | 3 | 60:40 |
| 7 | *n*-Hexan | 60 | 2 | 58:42 |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 2.0 mmol, 214 mg), 1-Octen (**48**, 3.0 mmol, 337 mg), **I** (0.1 mmol, 48 mg, 5 Mol-%), Lösungsmittel (1.0 mL), *T*, 96 h. Ausbeute an isolierten Produkten **50a** + **50b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Es wurden sowohl Toluol als auch *n*-Hexan als Lösungsmittel getestet, obgleich Komplex **I** in diesen beiden für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung üblichen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur nur eine mäßige Löslichkeit zeigte. Aber auch ein Erwärmen der Reaktionslösung von Raumtemperatur auf 40, 60 und sogar 160 °C, unabhängig vom eingesetzten Lösungsmittel, führte nur zu sehr schlechten Ausbeuten an den entsprechenden Hydroaminoalkylierungsprodukten **50a** und **50b**. Bezüglich der erreichten Regioselektivität lässt sich zudem feststellen, dass diese zwar in allen durchgeführten Experimenten leicht zu Gunsten des verzweigten Produktes ausfiel, jedoch sich beide Regioisomere beinahe in einem 1:1-Verhältnis bildeten.

Da diese Ergebnisse nicht im Einklang mit der beobachteten spontanen Titanaaziridin-Bildung aus Schema 135 standen, nach der mindestens eine

Ausbeute von 5 % an entsprechenden Produkten zu erwarten gewesen wäre, wurde von Dr. N. Lauterbach der Komplex **I** erneut dargestellt. Diese neue Komplexcharge wurde dann in der entsprechenden Reaktion getestet, wobei bedingt durch die leicht bessere Löslichkeit von **I** in Toluol, verglichen zu *n*-Hexan, dieses als Reaktionsmedium genutzt wurde (Schema 136).




*T* = 25 °C: 25 % **50a** (**50a**/**50b** = 87:13)

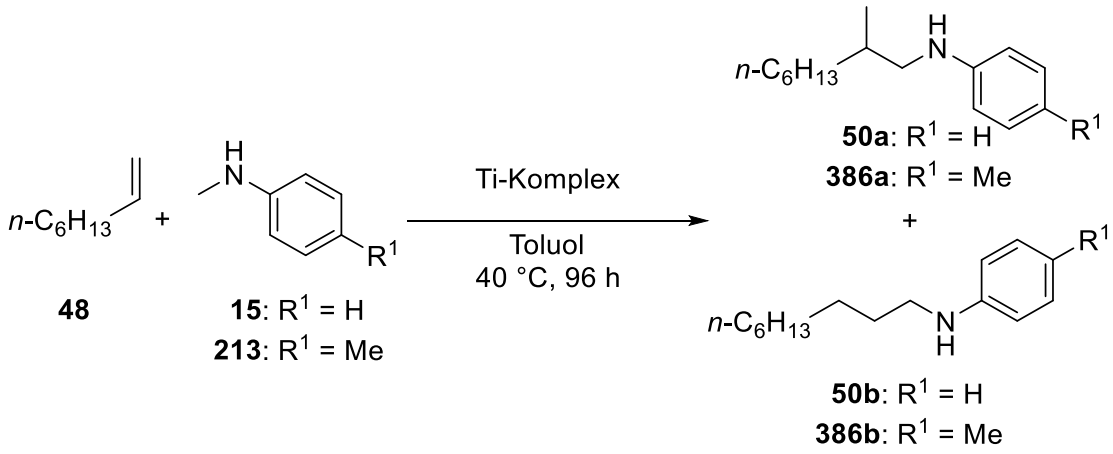
*T* = 40 °C: 38 % **50a** (**50a**/**50b** = 93:7)

**Schema 136**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) mit *N*-Methylanilin (**15**) unter katalytischem Einsatz einer neuen Komplexcharge **I**.

Unter diesen Bedingungen und mit diesem neu synthetisierten Komplex **I** konnte bei Raumtemperatur nach Säulenchromatographie eine Ausbeute von 25 % an **50a** erhalten werden (Schema 136). Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C hatte dagegen nicht nur eine Steigerung des Umsatzes auf 38 %, sondern auch eine verbesserte Selektivität zu Gunsten des verzweigten Produktes **50a** zur Folge (Schema 136).

Da es durch einen äquimolaren Einsatz von sekundären Aminen mit dem Bis(pentafulven)titankomplex **I** dem Arbeitskreis Beckhaus schließlich gelang auch die entsprechenden Titanaaziridine zu erhalten (Schema 135), wurde im Anschluss zunächst die Hydroaminoalkylierung von Alken **48** mit den Aminen **15** und **213** in Gegenwart (fast) äquimolarer Mengen an Komplex **I** näher untersucht (Tabelle 117).

**Tabelle 117**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) mit *N*-Methylanilinen **15** und **213** unter Einsatz von **I**.




| Nr. | Ti-Komplex [equiv] | $R^1$ | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | **I** (0.5) | H | 41 (**50a**) | 93:7 |
| 2 | **I** (1.0) | H | 78 (**50a**) | 94:6 |
| 3 | **I** (1.0) | Me | 80 (**386a**) | 98:2 |
| 4 | $Ind_2TiMe_2$ (1.0) | Me | - | - |

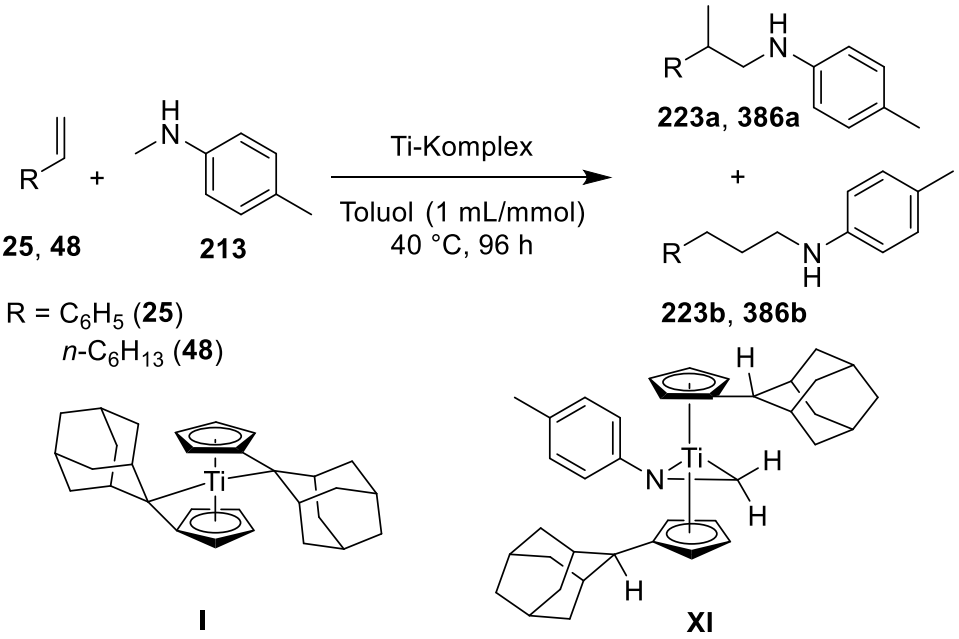
[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**15**, 1.0 mmol, 107 mg) oder *N*-Methyl-*para*-toluidin (**213**, 1.0 mmol, 121 mg), 1-Octen (**48**, 1.5 mmol, 168 mg), **I** (0.5 mmol, 223 mg oder 1.0 mmol, 445 mg) oder $Ind_2TiMe_2$ (1.0 mmol, 338 mg) Toluol (1.0 mL), 40 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **a**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Bereits bei einem Einsatz von 50 Mol-% des Komplexes **I** konnte das Isomer **50a** mit einer Ausbeute von 41 % erhalten werden, die Selektivität beider Isomere ergab auch gemäß GC-Analyse eine deutliche Favorisierung des verzweigten Produktes (Tabelle 117, Eintrag 1). Wie zu erwarten war, wurden unter Einsatz äquimolarer Mengen des Komplexes **I** auch entsprechend hohe Ausbeuten an den Hydroaminoalkylierungsprodukten **52a** bzw. **386a** (Tabelle 117, Einträge 2 und 3) erreicht. Weder der Umsatz noch die Regioselektivität zeigten sich hierbei beeinflussbar durch die Methylsubstitution in *para*-Position am Amin. Auch der für die Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) bislang

stets anwendbare Katalysator $Ind_2TiMe_2$ zeigte unter den milden Bedingungen von 40 °C trotz der hohen Konzentration als Additiv keinerlei Reaktivität in dieser Umsetzung (Tabelle 117, Eintrag 4).

Da es schließlich auch gelungen war, das entsprechenden Titanaaziridin **XI** kristallin zu erhalten, wurde im Anschluss dieses wie auch der Komplex **I** zuvor in äquimolaren Verhältnissen eingesetzt. Auf den Einsatz von **XV** wurde verzichtet, da Hydroaminoalkylierungsreaktionen von *para*-chlorsubstituierten *N*-Methylanilinen bislang keine sehr hohen Umsätze zeigten (Tabelle 118).

**Tabelle 118**: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**48**) bzw. Styrol (**25**) mit *N*-Methyl-*para*-toluidin (**213**) unter Einsatz von **I** und **XI**.




| Nr. | Amin [equiv] | Alken [equiv] | Ti-Komplex [equiv] | Ausbeute [%][a] | Selektivität **a**/**b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | - | 1-Octen (**48**, 1.0) | **XI** (1.0) | 43 (**386a**) | 98:2 |
| 2 | - | 1-Octen (**48**, 1.5) | **XI** (1.0) | 81 (**386a**) | 97:3 |
| 3 | 1.0 | Styrol (**25**, 1.5) | **I** (1.0) | 51 (**223a**) | 98:2 |
| 4 | - | Styrol (**25**, 1.5) | **XI** (1.0) | 46 (**223a**) | 96:4 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 1.0 | Styrol (**25**, 1.5) | $Ind_2TiMe_2$ (1.0) | - | - |

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methyl-*para*-toluidin (**213**, 1.0 mmol, 121 mg), 1-Octen (**48**, 1.0 mmol, 112 mg oder 1.5 mmol, 168 mg) oder Styrol (**25**, 1.0 mmol, 104 mg oder 1.5 mmol, 156 mg), **I** (1.0 mmol, 445 mg) oder **XI** (1.0 mmol, 596 mg) oder $Ind_2TiMe_2$ (1.0 mmol, 338 mg), Toluol (1.0 mL), 40 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem Produkt **a**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie.

Die Reaktion des Alkens **48** mit dem Titanaaziridin **XI** führte schließlich zu einem vergleichbaren Ergebnis (Tabelle 118, Eintrag 2) wie das in Gegenwart des Bis($\eta^5$:$\eta^1$-adamantylidenpentafulven)titankomplex **I** (Tabelle 118, Eintrag 3) erreichten Umsatzes. Interessanterweise war es bezogen auf den Umsatz unabdingbar 1.5 Äquivalente an Alken einzusetzen, wie Tabelle 118, Eintrag 1 belegt, da ansonsten der Umsatz stark zurückging. Entsprechende Hydroaminoalkylierungen von Styrol (**25**) mit den Komplexen **I** und **XI** zeigten eine wesentlich geringere Reaktivität, hierbei konnte jeweils das verzweigte Produkt **223a** nur in moderaten Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 118, Einträge 3 und 4), während der gängige Indenyl-Ti-Komplex hingegen wiederum keinerlei Reaktivität in dieser Reaktion und unter diesen milden Reaktionsbedingungen zeigte (Tabelle 118, Eintrag 5).

Schließlich wurde noch versucht durch in situ NMR-Messungen die Bildung der nach Insertion des Alkens in die Titanaaziridin-Bindung zu erwartende Azatitanacyclopentan-Spezies zu beobachten (Abb. 65).

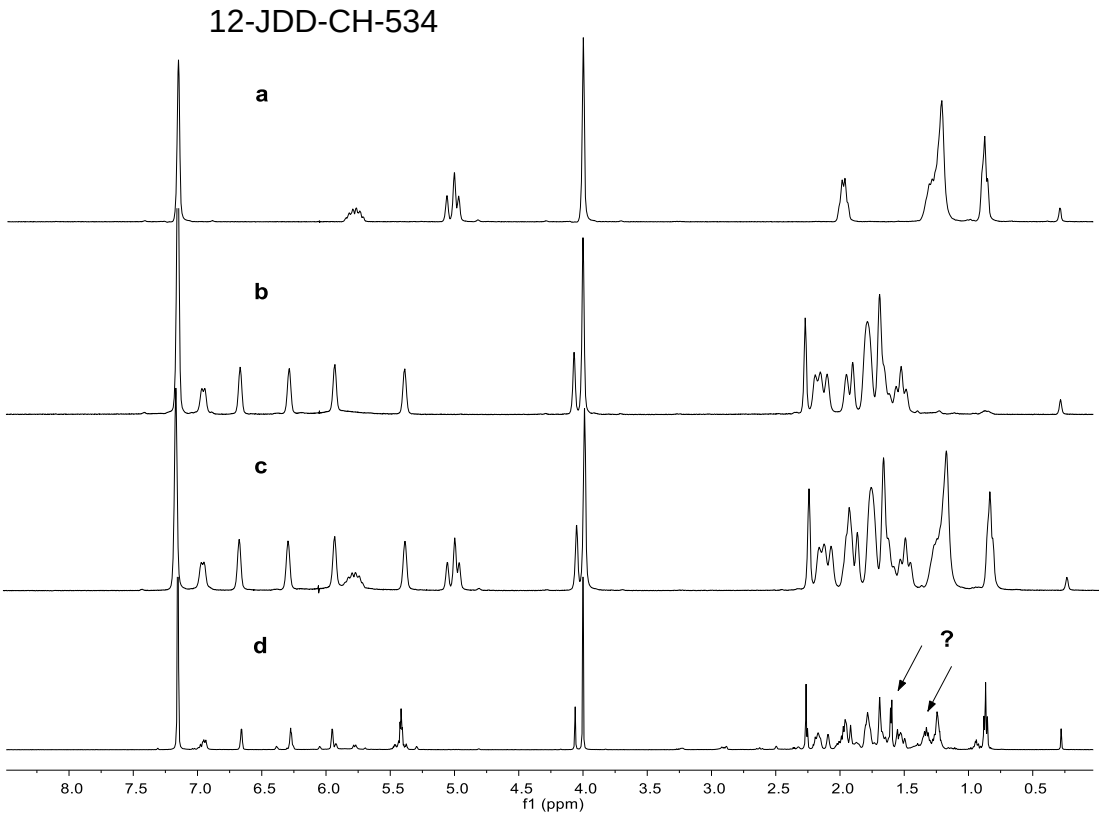



**Abb. 65**: In situ $^{1}$H NMR-Messung (300 MHz, $C_6D_6$, Ferrocen) der Umsetzung von 1-Octen (**48**) mit Titanaaziridin (**XI**).

Im ersten $^{1}$H NMR Spektrum (**a**) ist deutlich das 1-Octen (**48**) in $C_6D_6$ zu erkennen. Als Standard ist Ferrocen zugesetzt worden, dessen Signal auf $\delta$ = 4.00 ppm festgelegt wurde. So lassen sich im Tieffeld eindeutig die Signale der Protonen der Doppelbindung bei $\delta$ = 5.00 – 6.00 ppm erkennen. Das $^{1}$H NMR Spektrum (**b**) hingegen zeigt dann die typischen Signale des Titanaaziridins **XI** in $C_6D_6$, wobei im Tieffeld die Protonensignale der Cp-Ringe zu erkennen sind. Charakteristisch für **XI** ist das Singulett-Signal bei $\delta$ = 4.07 ppm, das der Methylen-Gruppe zuzuordnen ist. Zum Zeitpunkt $t$ = 0 h ($^{1}$H NMR (**c**)), d. h. direkt nach Zugabe des Alkens **48** zum Aziridin **XI**, sind deutlich die Doppelbindungsprotonen sowie die $CH_2$-Protonen noch zu erkennen. Nach Erwärmen der $^{1}$H NMR-Probe auf 40 °C für 96 Stunden konnte schließlich das Verschwinden der entsprechenden Protonen der endständigen Doppelbindung in **48** beobachtet werden ($^{1}$H NMR (**d**)). Allerdings war auch das Methylen-Signal weiterhin detektierbar und zusätzlich dazu wurde das Signal bei ungefähr $\delta$ = 5.5 ppm verstärkt bzw. war eine weitere Aufspaltung erkennbar. Darüber hinaus waren im Hochfeld weitere Signale zu beobachten.

Allerdings ließen sich diese auch über Korrelationsspektren nicht einem entstandenen Azatitanacyclopentan-Derivat zuordnen, sondern eher 2-Octen, das durch Isomerisierung der Doppelbindung gebildet wurde. Es konnte jedoch keine Aussage darüber getroffen werden, ob die *cis*- oder *trans*-Verbindung gebildet wurde. Daher ergibt sich dann auch die Notwendigkeit 1.5 Äquivalente an Alken in den Hydroaminoalkylierungsreaktionen einzusetzen um einen ausreichend hohen Umsatz zu den entsprechenden Produkten zu erreichen.

Zwar konnte über die in situ NMR-Messung nicht das entsprechende Fünfringderivat erkannt werden, jedoch wurde durch Stehenlassen der $^{1}$H NMR-Probe über einen längeren Zeitraum ein Niederschlag beobachtet, der die entsprechenden spektroskopischen Eigenschaften eines solchen Derivats aufwies. Auf Grund dieser Beobachtung gelang es dann dem Arbeitskreis Beckhaus schließlich durch Umsetzung des Titanaaziridins **XI** mit 1-Hexen (**8**) das entsprechende Azatitanacyclopentanderivat zu isolieren.[114] Somit konnte der Nachweis erbracht werden, dass Titanaaziridine tatsächlich das Schlüsselintermediat im Katalysecyclus der intermolekularen Hydroaminoalkylierung darstellen.

# 7 Zusammenfassung und Ausblick

In den vorgestellten Studien zur regioselektiven inter- sowie intramolekularen Hydroaminoalkylierung von Alkenen war es zwar nicht gelungen, Alkylaminopyridine oder weitere Heteroaromaten in der Hydroaminoalkylierung einzusetzen, jedoch konnte mit dieser Substanzklasse eine neue Bandbreite an entsprechenden Ligandenvorstufen für die Ti-katalysierte Hydroaminoalkylierung gefunden werden. Die Aminopyridine zeigten eine hohe strukturelle Wandelbarkeit und insbesondere die bisarylierten Verbindungen, die sich modular aufbauen ließen, wiesen, neben guten bis sehr guten Ausbeuten in der intermolekularen Hydroaminoalkylierung, auch eine deutliche Selektivitäts-Struktur-Beziehung auf. Je nach Substitutionsmuster an den Phenylresten dieser Ligandenvorstufen konnten die Regioisomerenverhältnisse in der Reaktion von Styrol (**25**) mit *N*-Methylanilin (**15**) entweder zu Gunsten des verzweigten oder des linearen Hydroaminoalkylierungsproduktes verschoben werden. Als eine weitere, leicht zugängliche Klasse an Ligandenvorstufen erwiesen sich die Formamidine, die nicht nur durch ihre simple Synthese, sondern auch durch die Variationsmöglichkeiten in der Substitution der Phenylreste bestachen. Die aus den Umsetzungen dieser Verbindungen mit $Ti(NMe_2)_4$ resultierenden Komplexe konnten schnell und einfach generiert werden, wobei es noch nicht gelang, andere labile Liganden als die Dimethylamidogruppen in die Komplexe einzuführen.

Die aus 2-(Methylamino)pyridin (**53**) und $Ti(NMe_2)_4$ erhaltenen Komplexsysteme erwiesen sich als sehr effiziente Katalysatoren der ersten Generation für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrolen mit nicht nur *N*-arylierten sekundären Aminen – erstmalig auch eingeschlossen erfolgreiche Umsetzungen von am Stickstoff höher substituierten *N*-Alkylanilinen – sondern auch mit Dialkylaminen, wie *N*-Benzylmethylamin (**60**), *N*-Cylclohexylmethylamin (**232**) und Pyrrolidin (**238**). Darüber hinaus konnten erstmalig bei dieser übergangsmetallkatalysierten Reaktion von Styrolen die industriell wichtigen, linearen Produkte als Hauptregioisomere beobachtet und erhalten werden, welche bis zu diesem Zeitpunkt stets nur als Nebenprodukte erfasst worden waren.[33]

Mit dem Katalysator der zweiten Generation **VII**, synthetisiert aus $Ti(NMe_2)_4$ und 2,6-Bis(phenylamino)pyridin (**122**), konnte die hoch regioselektive intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrolen erschlossen werden, bei der fast ausschließlich die linearen Reaktionsprodukte als Hauptprodukte erhalten wurden. Auch gelang erstmalig die erfolgreiche und äußerst selektive Addition von 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (**221**) an Styrol (**25**). Das daraus resultierende lineare Produkt gilt als interessantes Pharmakophor. Zudem war es möglich unter Einsatz von **VII** das Grundstrukturmotiv des Cinacalcets (**1**) in nur einem Schritt durch eine intermolekulare Hydroaminoalkylierung, wie in Kapitel 1.1 beschrieben, aufzubauen.

Der Ti-Mono(formamidinat)-Komplex **X** hingegen erwies sich als hoch reaktiver, aber dafür wenig selektiver Katalysator für die entsprechenden Reaktionen von *N*-Methylanilin (**15**) bzw. *N*-Benzylmethylamin (**60**) mit Styrol (**25**). So konnte er auf Grund seiner Reaktivität erstmalig die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von 1,1- und 1,2-disubstituierten Alkenen und Styrolen realisieren. Hierbei waren, im Gegensatz zu den von Gruppe 5-Metallen unterstützten Reaktionen,[23] exzellente Regioselektivitäten zu beobachten: Während die 1,1-disubstituierten Alkene und Styrole ausschließlich die entsprechend verzweigten Additionsprodukte lieferten, reagierte das (*E*)-β-Methylstyrol nur am sterisch weniger gehinderten β-C-Atom mit Selektivitäten von bis zu 99:1. Da diese Reaktionen noch eine recht hohe Reaktionstemperatur benötigten, ist für weitere Studien die Untersuchung anderer Ligandensysteme ratsam. Auch wäre es, besonders unter Berücksichtigung der erfolgreichen Umsetzung der substituierten Cyclohexene, möglich, mit Hilfe der Formamidine eine neue Klasse an Liganden für stereoselektive Hydroaminoalkylierungsreaktionen aufzubauen. Im Hinblick auf mögliche Reaktionen sterisch noch anspruchsvollerer 1,1- sowie 1,2-disubstituierter Alkene (1,1-Diphenylethylen (**284**) sowie Stilben (**295**)) sind sicherlich mechanistische Studien mit diesen so erhaltenen Komplexen relevant, um zudem auch eine Begründung für den beobachteten Selektivitätswechsel zu erhalten.

Mit dem homoleptischen Komplex $Ta(NMe_2)_5$ wurde zudem ein einfacher und kommerziell erhältlicher Katalysator eingesetzt, der wiederum Styrole hoch

selektiv zu den verzweigten Produkten umsetzte. So wurden elektronenarme, elektronenreiche, *ortho*- und *ortho*,*ortho*-disubstituierte Styrole toleriert (erstes Beispiel der erfolgreichen Umsetzung eines α-Methylstyrol-Derivats). Zudem ließ sich auch selektiv 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (**221**) mit Styrol (**25**) zum verzweigten Hydroaminoalkylierungsprodukt umsetzen. Dieses Ergebnis ergänzt die mit dem Katalysator der zweiten Generation zugängliche Synthese des entsprechend linearen Produktes.

Leider war es nicht möglich mit den bislang in der Hydroaminoalkylierung noch nicht untersuchten Aminopyridinen und Formamidinen als Ligandenvorstufen erfolgreiche intermolekulare Umsetzungen von primären Aminen bzw. die entsprechenden Hydroaminoalkylierungen von Allenen und von endständigen Alkinen zu erreichen. Allerdings muss insbesondere bezogen auf die letztgenannten Substanzklassen als Edukte noch eine geeignete Aufreinigungsmethode gefunden werden, da sich in einigen Fällen nicht identifizierbare Produkte ergaben.

Bei den Studien zur intramolekularen Hydroaminoalkylierung von primären Aminoalkenen muss festgehalten werden, dass, um den Erfolg des Einsatzes der in dieser Arbeit vorgestellten Katalysatorsysteme in diesen Reaktionen realistisch einschätzen zu können, eine neue Synthese der Edukte, auch ausgehend von aufgereinigten Startmaterialien unabdingbar ist. Es gelang in den entsprechenden Studien in der vorliegenden Arbeit nicht, die bereits literaturbekannten Reaktionen zu reproduzieren. Hingegen konnte mit dem Katalysator der ersten Generation, Komplex **II**, erstmalig ein Gruppe 4-Komplex identifiziert werden, der die intramolekulare Hydroaminoalkylierung von *N*-arylierten sekundären Aminoalkenen mit sehr guten Ausbeuten an entsprechenden Cyclohexyl- sowie Cyclopentylaminen unterstützte. Während sich die Cyclohexylamine zumeist in einem *cis*/*trans*-Verhältnis von nahezu 1:1 bildeten, konnte bei den entsprechenden Umsetzungen zu Cyclopentylaminen die bevorzugte Bildung der *cis*-Diastereomere beobachtet werden, was von B.Sc. B. Bytyqi in seiner Bachelorarbeit[117] sowie von B.Sc. N. M. Mann in seiner Masterarbeit[118] auch belegt werden konnte. Darüber hinaus konnten in Gegenwart von Komplex **II** auch erstmalig geminal mono- sowie disubstituierte, sekundäre Aminoalkene zur Reaktion gebracht werden,

wodurch sich abermals die Wichtigkeit der Hydroaminoalkylierung zum Aufbau komplexer Aminstrukturen unterstreichen lässt. Zum besseren Verständnis dieser intramolekularen Reaktionen sowie einer Erklärung für die bevorzugte Bildung der *cis*-Diastereomere bei den Umsetzungen zu den Cyclopentylaminen sind anschließende mechanistische Studien sicherlich von Interesse. Neben der Entwicklung diastereoselektiver Katalysatorsysteme für diese Reaktion sind in Zukunft auch die Untersuchungen von Aminoalkinen als mögliche Substrate für die intramolekulare Hydroaminoalkylierung ein weiteres Forschungsfeld.

Schließlich konnte in Kooperation mit dem Arbeitskreis Beckhaus über Studien mit dem erhaltenen Bis($\eta^5$:$\eta^1$-adamantylidenpentafulven)titankomplexes (**I**) der Nachweis der Titanaaziridine als Schlüsselintermediate im Katalysecyclus der intermolekularen Hydroaminoalkylierung erbracht werden. Da schließlich sogar die Isolierung von Titanaaziridinen sowie eines Azatitanacyclopentanderivats gelang, lässt sich in Zukunft vielleicht auch die Frage nach der in den NMR-Studien beobachteten Isomerisierung des Alkens beantworten.

Insgesamt konnte mit der vorliegenden Arbeit nicht nur der selektive, direkte Zugang zu 3-Arylpropyl- sowie zu 2-Arylethylaminen erschlossen werden, sondern es konnte auch ein Beitrag zur Aufklärung des der Hydroaminoalkylierung zu Grunde liegenden Mechanismus erbracht werden, woraus sich hoffentlich weitere Impulse für die Weiterentwicklung dieser industriell interessanten Reaktion ergeben werden.

# 8 Experimental Section

## 8.1 General Remarks

Unless otherwise noted all reactions were carried out under an atmosphere of nitrogen (N 5.0) or argon (Ar 5.0) in oven dried glassware using standard Schlenk line and glove box techniques. All purities of chemicals used for C–H bond activation reactions were above 99 % according to GC. All other chemicals were purchased from commercial sources and were used without further purification. All solvents for standard laboratory purposes were purified prior to use: methylene chloride, diethyl ether, hexanes (as a mixture of isomers) and triethyl amine were distilled under reduced pressure; light petroleum ether (b.p. 40-60 °C, PE) and ethyl acetate (EtOAc) were distilled via Raschig columns at ambient pressure. Dry solvents were dried following literature procedures: hexanes, *n*-hexane, 1,4-dioxane, diethyl ether and toluene were purified by distillation (50 cm vigreux column) from sodium wire and degassed prior to use. Triethylamine, tetramethylethylenediamine (TMEDA), dimethylformamide (DMF), methylene chloride and trifluorotoluene were purified by distillation (50 cm vigreux column) from sodium hydride and stored over molecular sieves (3 Å, 4 Å respectively). Prior to use, all amines, alkenes and aminoalkenes were purified and dried by distillation (< 50 mmol: kugelrohr distillation) under an inert atmosphere of argon and finally degassed by “freeze-pump-thaw” before storage in the glove box. $Ti(NMe_2)_4$ was purchased from Acros Organics (purity: 99.99 %) and was used without further purification. $Ind_2TiMe_2$ was synthesized according to a literature procedure and was stored at −30 °C.[119] $Ta(NMe_2)_4$ was purchased from Sigma-Aldrich (purity: 99.99 %) and was used without further purification. Complexes **I** and **XI** were synthesized and characterized by Dr. Nicolai Lauterbach (Beckhaus research group, Institute of Chemistry, University of Oldenburg).[114] All catalysts, amines, alkenes and aminoalkenes used for hydroaminoalkylation reactions were stored in a nitrogen filled glove box (M. Braun Unilab). Unless otherwise noted, yields refer to isolated yields of pure compounds as gauged by thin layer chromatography (TLC), $^{1}H$ NMR and $^{13}C$ NMR. In case of diastereomeric compounds, yields refer to isolated mixtures of diastereoisomers, unless otherwise noted. The ratio of the

diastereoisomers formed during the reactions was usually determined by gas chromatography prior to flash chromatography. All products that have already been reported in the literature were characterized by $^{1}H$ NMR, GC/MS and, unless otherwise noted, by $^{13}C$ NMR and infrared spectroscopy (IR). New compounds were additionally characterized by high resolution mass spectrometry (HRMS). Unless otherwise noted, the ratio of regioisomers was determined by gas chromatography prior to flash chromatography.

**NMR spectra** were recorded on the following spectrometers: Bruker Fourier 300 (300 MHz $^{1}H$ NMR, 75 MHz $^{13}C$ NMR), Bruker Avance DRX 500 (500MHz $^{1}H$ NMR, 125 MHz $^{13}C$ NMR) and Bruker Avance III 500 (500 MHz $^{1}H$ NMR, 125 MHz $^{13}C$ NMR). All $^{1}H$ NMR spectra are reported in $\delta$ units (ppm) relative to the signal of TMS at 0.00 ppm, relative to the signal of $Cp_2Fe$ at 4.00 ppm, relative to the signal of $CDCl_3$ at 7.26 ppm, relative to the signal of $C_6D_6$ at 7.16 ppm or relative to the central line of the quintet for DMSO-$d_6$ at 2.50 ppm. All $^{13}C$ NMR spectra are reported in $\delta$ units (ppm) relative to the central line of the triplet for $CDCl_3$ at 77.0 ppm, $C_6D_6$ at 128.0 ppm or to the central line of the multiplett for DMSO-$d_6$ at 39.5 ppm.The following short cuts were used to describe the multiplicity: s = singlet, d = duplet, t = triplet, q = quartet, quin = quintet, m = multiplet, br. = broad signal; and resulting combinations of these short cuts, e.g. dd = double duplet or dt = double triplet.

**Infrared spectra** were recorded on a Bruker Vector 22. All data is given in wavenumbers [$cm^{-1}$].

**Mass spectra** were recorded on a Finnigan MAT 95 spectrometer (EI) with an ionization potential of 70 eV or CI with *iso*-butane as ionization gas. High resolution mass spectra (HRMS) were recorded either in EI (with an ionization potential of 70 eV) or in ESI mode (ESI, TOF).

**GC/MS analyses** were performed on a Thermo Finnigan Focus gas chromatograph equipped with a DSQ mass detector and Agilent DB-5 column (length: 30 m, inner diameter: 0.32 mm, film thickness: 0.25 µm, (94%-Methyl)-(5%-phenyl)-(1%-vinyl)polysiloxan).

**Gas chromatograms** were performed on a Shimadzu GC-2010 plus gas chromatograph equipped with a flame ionization detector (FID) and a FSSE-54 column (30 m, $\varnothing_I$ = 0.32 mm, (5% Phenyl-1%vinyl)-methylpolysiloxan) using various standardized temperature methods (60 °C (5 min), heating 10 °C/min to 240 °C, hold 240 °C for 20 min or for 30 min) and helium as carrier gas.

**Thin layer chromatography (TLC)** was performed on silica on TLC aluminium foils with fluorescent indicator 254 nm from Fluka. For the detection of the substances UV light, elemental iodine, a solution of Cer-(IV) (preparation: 25 g of molybdenum-phosphoric acid, 10 g of cer(IV)-sulfate and 80 mL of concentrated $H_2SO_4$ are mixed. The resulting mixture is filled up to 1 L using water), a solution of ninydrin (0.25% of ninhydrin in ethanol, filled in a spray flask) or a solution of vanillin (preparation: 12 g of vaillin and 50 mL of concentrated $H_2SO_4$ are mixed. The resulting mixture is filled up to 300 mL using ethanol) were used. Purification of the products was achieved by flash chromatography on silica gel from Fluka (particle size 0.037-0.063 mm).

## 8.2 Synthesis of Aminopyridines

### 8.2.1 General Procedures

**Amination of Bromopyridines – General Procedure A**:[62]

Under an inert atmosphere of argon a Schlenk flask was charged with copper(II) oxide (0.25 mmol, 0.04 g, 5 mol%), with bromopyridine (5.00 mmol), with a solution of ammonia in $H_2O$ (100 mmol, 13.3 mmol/mL, 7.5 mL, 25 wt%), with potassium carbonate (0.50 mmol, 0.14 g) and with freshly distilled *N*,*N*'-dimethylethylenediamine (DMEDA, 0.50 mmol, 0.04 g) in ethylene glycol (10.0 mL). The resulting mixture was stirred for 16 h at 50 °C. After cooling to room temperature the reaction mixture was extracted with methylene chloride (5 × 10.0 mL), the combined organic layers were washed with $H_2O$ (3 × 10.0 mL) and dried with $MgSO_4$. The crude product was purified by flash chromatography ($SiO_2$).

**Boc-Protection of Primary Amines – General Procedure B**:[48] To a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (2.20 mmol, 0.48 g) in *tert*-butanol (20.0 mL) the amine (2.00 mmol) was added under an inert atmosphere of argon. After stirring the reaction mixture for 24 h at 40 °C the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was obtained as solid which was recrystallized. In case of a liquid crude product it was distilled or purified by flash chromatography.

**Alkylation of Carbamates – General Procedure C**:[48] Under an inert atmosphere of argon, the carbamate (2.00 mmol) was dissolved in dry DMF (50.0 mL), cooled to 0 °C and NaH (60 % dispersion in mineral oil, 2.60 mmol, 0.10 g) was added in small portions over a period of 40 min. The resulting slurry was stirred for 20 min at a temperature below 5 °C. After alkyl iodide (2.40 mmol) had been added dropwise via syringe the reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C and warmed to room temperature overnight. Then water (20.0 mL) and diethyl ether (20.0 mL) were added and the organic layer was separated, washed with $H_2O$ (5 × 10.0 mL) and with brine (5 × 10.0 mL) and finally dried with $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography ($SiO_2$).

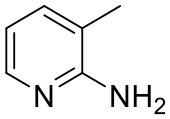
**Deprotection of Alkylated Carbamates – General Procedure D**:[48] To a stirred solution of alkylated carbamate (10.0 mmol) in methylene chloride (250.0 mL) concentrated HCl (20.00 mmol, 0.73 g) was slowly added. The reaction mixture was stirred until a significant conversion of the amine was observed by GC-analysis. Otherwise, further HCl had to be added. Then, the solution was cooled to 0 °C and brought to pH = 12 with aqueous NaOH (3 M). After addition of methylene chloride (20.0 mL) the layers were separated and the aqueous one was extracted with methylene chloride (3 × 15.0 mL). The combined organic layers were washed with $H_2O$ (3 × 10.0 mL), brine (3 × 10.0 mL) and finally dried with $MgSO_4$. The crude product was purified by flash column chromatography ($SiO_2$).

**Amination of Halopyridines – General Procedure E**:[79] In a glove box a Schlenk flask was filled with potassium bis(trimethylsilyl)amide (14.00 mmol, 2.79 g), amine (11.00 mmol) and 2,6-dibromopyridine (5.00 mmol, 1.19 g) in 1,4-dioxane (15.0 mL). The reaction mixture was stirred vigorously at room temperature under an inert atmosphere of argon and the progress of the reaction was checked via GC (the samples taken were quenched with $H_2O$). At the end of the reaction the mixture was quenched by aqueous NaOH (1 M) and was extracted by methylene chloride. The organic layer was washed with aqueous NaOH (1 M) several times and dried with $MgSO_4$. After evaporating the solvent the crude product was purified by flash chromatography ($SiO_2$).

**Amination of Halopyridines – General Procedure F**:[78] A mixture of halopyridine (5.00 mmol), amine (6.00 mmol or 5.00 mmol), Pd-complex (0.20 mmol or 0.30 mmol), dppp (0.20 mmol or 0.60 mmol, 0.08 g or 0.25 g) and NaO*t*Bu (7.00 mmol or 14.00 mmol, 0.67 g or 1.35 g) in dry toluene (20.0 mL or 25.0 mL) was heated to 90 °C under an atmosphere of argon for 17 h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and then diethyl ether (15.0 mL) was added. After the solids were filtered off through Celite®, the filtrate was washed with saturated brine (3 × 15.0 mL), dried over $MgSO_4$, and the volatiles were removed under reduced pressure. Unless otherwise noted the crude product was purified by flash chromatography ($SiO_2$) and distillation.

### 8.2.2 Synthesis of Primary Aminopyridines

**84-E: 3-Methylpyridin-2-amine**



$C_6H_8N_2$
MW: 108.14
**84-E**

General procedure A was used to synthesize **84-E** from 2-bromo-3-methylpyridine (**84-Hal**, 86.60 mmol, 14.90 g), copper(II) oxide (4.30 mmol, 0.62 g), ammonia in $H_2O$ (1.73 mol, 130.2 mL), potassium carbonate (17.30 mmol, 2.39 g), DMEDA (8.70 mmol, 0.77 g) and ethylene glycol (150.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 20:1) **84-E** was obtained as a brown-yellow oil (78.81 mmol, 8.52 g, 91 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.07 (s, 3 H), 4.52 (br. s, 2 H), 6.53-6.59 (m, 1 H), 7.23 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 1 H), 7.82-7.90 (m, 1 H) ppm.

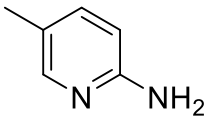
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 16.9 ($CH_3$), 114.1 (CH), 116.8 (C), 137.9 (CH), 144.9 (CH), 157.1 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): $1/\lambda$ = 3354, 2937, 1729, 1629, 1583, 1455, 1385, 1293, 1198, 1139, 1088, 1045, 997, 884, 778 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 108 (9) $[M]^+$, 92 (100) $[C_6H_5N]^+$, 77 (12) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[120]

**88-E: 5-Methylpyridin-2-amine**



$C_6H_8N_2$
MW: 108.14
**88-E**

General procedure A was used to synthesize **88**-**E** from 2-bromo-5-methylpyridine (**88**-**Hal**, 5.00 mmol, 0.86 g), copper(II) oxide (0.25 mmol, 0.04 g), ammonia in $H_2O$ (100 mol, 7.5 mL), potassium carbonate (0.50 mmol, 0.14 g), DMEDA (0.50 mmol, 0.04 g) and ethylene glycol (10.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, EtOAc) **88**-**E** was obtained as a yellow solid (4.20 mmol, 0.45 g, 84 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.12 (s, 3 H), 4.65 (br. s, 2 H), 6.41 (d, $^3J_{H,H}$ = 9.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H) ppm.

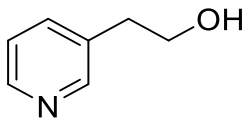
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 17.3 ($CH_3$), 108.9 (CH), 122.6 (C), 139.2 (CH), 146.5 (CH), 156.3 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3450, 3297, 3155, 2922, 2861, 1628, 1562, 1501, 1319, 1260, 1141, 1020, 797, 750, 649 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 108 (13) $[M]^+$, 92 (100) $[C_6H_5N]^+$, 77 (11) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[120]

**82**-**AI: 2-(Pyridin-3-yl)ethan-1-ol**




$C_7H_9NO$
MW: 123.16
**82-AI**

In a 250 mL Schlenk flask zinc(II)acetate (2.40 mmol, 0.44 g) was dissolved in dry THF (75.0 mL) before diethoxymethylsilane (72.0 mmol, 9.67 g) was added and the mixture was stirred at 65 °C for 30 min. Via dropping funnel methyl 2-(pyridine-3-yl)acetate (**83**, 24.00 mmol, 3.97 g) in dry THF (25.0 mL) was added and the solution was stirred at 65 °C until methyl 2-(pyridine-3-yl)acetate was no longer observed via TLC. After cooling to room temperature, the reaction mixture was stirred with a solution of potassium hydroxide (25 % in methanol, 75.0 mL) vigorously overnight and extracted with methylene chloride (5 × 15.0 mL). The combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and the crude product was purified by flash

chromatography ($SiO_2$, EtOAc) yielding **82**-**Al** as a clear, colorless oil (13.44 mmol, 1.66 g, 56 %).[59]

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.75 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 2 H), 3.76 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 2 H), 4.56 (br. s, 1 H), 7.11 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.3 Hz, 1 H), 7.49 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1 H), 8.23 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.7 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H) ppm.

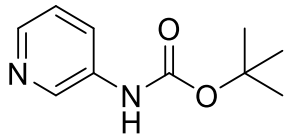
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 36.2 ($CH_2$), 62.2 ($CH_2$), 123.2 (CH), 134.9 (C), 136.7 (CH), 146.8 (CH), 149.6 (CH) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 123 (6) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 78 (14) $[C_5H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[121]

### 8.2.3 Synthesis of Boc-protected Aminopyridines

**62-Boc: *tert*-Butyl pyridine-3-ylcarbamate**



$C_{10}H_{14}N_2O_2$
MW: 194.23
**62-Boc**

General procedure B was used to synthesize **62-Boc** from 3-aminopyridine (**62-E**, 0.10 mol, 9.41 g), $Boc_2O$ (0.11 mmol, 24.01 g) and *tert*-butanol (200.0 mL). After recrystallization from ethanol **62-Boc** was obtained as a colorless solid (76.20 mmol, 14.80 g, 76 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.52 (s, 9 H), 6.88-7.02 (m, 1 H), 7.23 (dd, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, $^3J_{H,H}$ = 4.7 Hz, 1 H), 8.00 (br. s, 1 H), 8.27 (dd, $^3J_{H,H}$ = 4.8 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.3 Hz, 1 H), 8.46 (d, $^4J_{H,H}$ = 2.6 Hz, 1 H) ppm.

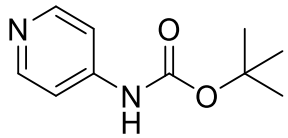
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.3 ($CH_3$), 81.2 (C), 123.6 (CH), 125.7 (CH), 135.4 (C), 140.0 (CH), 143.9 (CH), 152.7 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3156, 3091, 2985, 1727, 1601, 1528, 1428, 1334, 1250, 1206, 1148, 990, 823, 796, 760, 755, 525 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 194 (16) $[M]^+$, 93 (100) $[C_5H_5N_2]^+$, 78 (11) $[C_5H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[122]

**63-Boc: *tert*-Butyl pyridine-4-ylcarbamate**



$C_{10}H_{14}N_2O_2$
MW: 194.23
**63-Boc**

General procedure B was used to synthesize **63**-**Boc** from 4-aminopyridine (**63**-**E**, 0.10 mol, 9.41 g), $Boc_2O$ (0.11 mol, 24.01 g) and *tert*-butanol (200.0 mL). After recrystallization with ethanol **63**-**Boc** was obtained as a colorless solid (79.30 mmol, 15.40 g, 79 %).

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.51 (s, 9 H), 7.32 (d, $^3J_{H,H}$ = 5.9 Hz, 2 H), 8.41 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.9 Hz, 2 H) ppm.

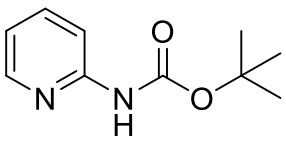
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.2 ($CH_3$), 81.5 (C), 112.4 (CH), 146.0 (C), 150.3 (CH), 152.1 (C) ppm.

IR (neat, KBr): $1/\lambda$ = 3154, 2981, 1731, 1604, 1524, 1422, 1333, 1252, 1155, 997, 828, 767, 753, 533 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 194 (9) $[M]^+$, 93 (100) $[C_5H_5N_2]^+$, 78 (5) $[C_5H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[123]

**64**-**Boc: *tert*-Butyl pyridin-2-ylcarbamate**



$C_{10}H_{14}N_2O_2$
MW : 194.23
**64**-**Boc**

General procedure B was used to synthesize **64**-**Boc** from 2-aminopyridine (**64**-**E**, 0.15 mol, 14.12 g), $Boc_2O$ (0.17 mmol, 36.01 g) and *tert*-butanol (600.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 1:1) **64**-**Boc** was obtained as a colorless solid (0.10 mol, 19.58 g, 67 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.55 (s, 9 H), 6.95 (ddd, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 5.0 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.8 Hz, 1 H), 7.67 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 8.00 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 8.35 (dd, $^3J_{H,H}$ = 4.9 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.0 Hz, 1 H) ppm.

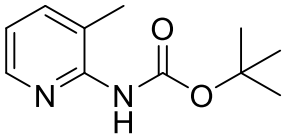
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.3 ($CH_3$), 80.7 (C), 112.5 (CH), 118.0 (CH), 138.2 (CH), 147.6 (CH), 152.7 (C), 152.8 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3185, 2982, 1717, 1591, 1537, 1443, 1311, 1235, 1154, 1063, 993, 779, 736 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 194 (7) $[M]^+$, 93 (100) $[C_5H_5N_2]^+$, 78 (5) $[C_5H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[123]

**84-Boc: *tert*-Butyl (3-methylpyridin-2-yl)carbamate**



$C_{11}H_{16}N_2O_2$
MW: 208.26
**84-Boc**

General procedure B was used to synthesize **84-Boc** from 2-amino-3-methylpyridine (**84-E**, 83.32 mmol, 9.01 g), $Boc_2O$ (91.59 mmol, 19.99 g) and *tert*-butanol (200.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 30:1) **84-Boc** was obtained as a colorless solid (52.48 mmol, 10.93 g, 63 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.51 (s, 9 H), 2.29 (s, 3 H), 7.03 (dd, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, $^3J_{H,H}$ = 4.9 Hz, 1 H), 7.52 (dd, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, $^4J_{H,H}$ = 0.9 Hz, 1 H), 8.26 (dd, $^3J_{H,H}$ = 4.8 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.2 Hz, 1 H) ppm.

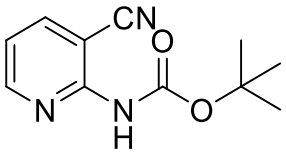
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 17.9 ($CH_3$), 28.2 ($CH_3$), 80.8 (C), 120.6 (CH), 126.4 (C), 139.6 (CH), 145.7 (CH), 149.6 (C), 152.5 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3209, 3008, 2976, 2928, 1724, 1594, 1583, 1525, 1456, 1362, 1295, 1282, 1252, 1170, 1123, 1077, 1048, 750 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 208 (13) $[M]^+$, 107 (100) $[C_6H_7N_2]^+$, 77 (10) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[125]

**85-Boc: *tert*-Butyl (3-cyanopyridin-2-yl)carbamate**



$C_{11}H_{13}N_3O_2$
MW: 219.24
**85-Boc**

General procedure B was used to synthesize **85-Boc** from 2-amino-3-pyridinecarbonitrile (**85-E**, 10.00 mmol, 1.19 g), $Boc_2O$ (11.00 mmol, 2.40 g) and *tert*-butanol (50.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 10:1) **85-Boc** was obtained as a colorless, highly viscous oil (6.99 mmol, 1.53 g, 70 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.50 (s, 9 H), 6.68 (dd, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, $^3J_{H,H}$ = 5.0 Hz 1 H), 7.68 (dd, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.8 Hz, 1 H), 8.22 (dd, $^3J_{H,H}$ = 4.8 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.7 Hz, 1 H) ppm.

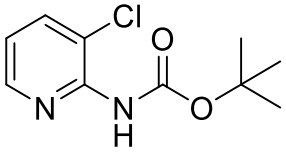
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 27.3 ($CH_3$), 85.1 (C), 91.3 (C), 113.3 (CH), 116.4 (C), 141.4 (CH), 146.7 (C), 152.7 (CH), 159.2 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3420, 3210, 2985, 2937, 1811, 1772, 1758, 1397, 1373, 1309, 1263, 1214, 1120, 1071, 846, 776 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 219 (11) $[M]^+$, 118 (100) $[C_6H_4N]^+$, 92 (16) $[C_5H_4N_2]^+$, 77 (8) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[126]

**86-Boc: *tert*-Butyl (3-chloropyridin-2-yl)carbamate**



$C_{10}H_{13}ClN_2O_2$
MW: 228.68
**86-Boc**

General procedure B was used to synthesize **86**-**Boc** from 2-amino-3-chloropyridine (**86**-**E**, 7.79 mmol, 1.00 g), $Boc_2O$ (8.61 mmol, 1.88 g) and *tert*-butanol (100. mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 2:1) **86**-**Boc** was obtained as a colorless solid (5.83 mmol, 1.33 g, 75 %).

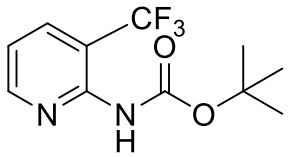
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.53 (s, 9 H), 6.95 (dd, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, $^3J_{H,H}$ = 4.8 Hz, 1 H), 7.28 (br. s, 1 H), 7.64 (dd, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.3 Hz, 1 H), 8.36 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.7 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.2 ($CH_3$), 81.5 (C), 119.3 (CH), 119.3 (C), 137.5 (CH), 146.7 (CH), 147.9 (C), 150.5 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3194, 2982, 1733, 1582, 1568, 1524, 1446, 1391, 1366, 1274, 1169, 1143, 1082, 1055, 1025, 811, 739, 689, 618 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 228 (15) $[M]^+$, 127 (100) $[C_5H_4N_2Cl]^+$, 77 (17) $[C_5H_3N]^+$.

**87**-**Boc: *tert*-Butyl (3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)carbamate**




$C_{11}H_{13}F_3N_2O_2$
MW: 262.23
**87**-**Boc**

General procedure B was used to synthesize **87**-**Boc** from 2-amino-3-(trifluoromethyl)pyridine (**87**-**E**, 12.21 mmol, 1.98 g), $Boc_2O$ (13.43 mmol, 2.93 g) and *tert*-butanol (75.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 2:1) and distillation under vacuum **87**-**Boc** was obtained as a colorless solid (10.83 mmol, 2.84 g, 89 %).

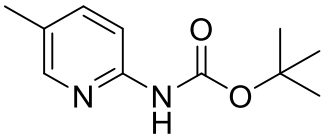
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.52 (s, 9 H), 6.73 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.3 Hz, 1 H), 7.71 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 1 H), 8.21 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.3 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 27.4 ($CH_3$), 85.2 (C), 113.1 (CH), 124.1 (q, $^1J_{C,F}$ = 271.5 Hz, C), 135.6 (q, $^3J_{C,F}$ = 4.6 Hz, CH), 146.7 (C), 151.6 (CH), 155.0 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3466, 3208, 2984, 2938, 1809, 1754, 1586, 1458, 1396, 1372, 1326, 1214, 1120, 1071, 1034, 846, 815, 773, 744, 661 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 262 (6) $[M]^+$, 161 (100) $[C_6H_4N_2F_3]^+$, 146 (2) $[C_6H_3NF_3]^+$, 77 (9) $[C_5H_3N]^+$.

**88-Boc: *tert*-Butyl (5-methylpyridin-2-yl)carbamate**



$C_{11}H_{16}N_2O_2$
MW: 208.26
**88-Boc**

General procedure B was used to synthesize **88-Boc** from 2-amino-5-methylpyridine (**88-E**, 25.90 mmol, 2.80 g), $Boc_2O$ (28.50 mmol, 6.22 g) and *tert*-butanol (200.0 mL). After recrystallization from isopropanol **88-Boc** was obtained as a colorless solid (20.93 mmol, 4.36 g, 81 %).

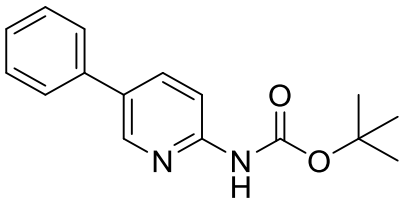
$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 25 °C): $\delta$ = 1.46 (s, 12 H), 3.67 (s, 3 H), 7.42 (dd, $^3J_{H,H}$ = 8.5 Hz, $^4J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1 H), 7.79 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 8.01 (br. s, 1 H), 8.13 (br. s, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, DMSO-$d_6$, 25 °C): $\delta$ = 27.4 ($CH_3$), 28.3 ($CH_3$), 85.2 (C), 112.0 (CH), 127.6 (C), 139.1 (CH), 146.7 (CH), 149.8 (C), 152.6 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 208 (21) $[M]^+$, 107 (100) $[C_6H_7N_2]^+$, 77 (14) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[127]

**89-Boc: *tert*-Butyl (5-phenylpyridin-2-yl)carbamate**



$C_{16}H_{18}N_2O_2$
MW: 270.33
**89-Boc**

General procedure B was used to synthesize **89-Boc** from 2-amino-5-phenylpyridine (**89-E**, 1.17 mmol, 0.20 g), $Boc_2O$ (1.28 mmol, 0.28 g) and *tert*-butanol (15.0 mL). After recrystallization from isopropanol **89-Boc** was obtained as a colorless solid (0.92 mmol, 0.25 g, 77 %).

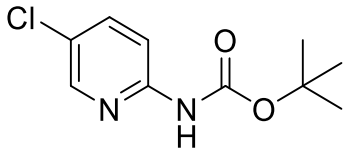
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.55 (s, 9 H), 7.38 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 1 H), 7.46 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 7.55 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 7.92 (dd, $^3J_{H,H}$ = 8.7 Hz, $^4J_{H,H}$ = 2.4 Hz, 1 H), 8.07 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.7 Hz, 1 H), 8.22 (br. s, 1 H), 8.50 (d, $^4J_{H,H}$ = 2.0 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.3 ($CH_3$), 81.3 (C), 112.4 (CH), 126.7 (CH), 127.7 (CH), 129.0 (CH), 131.7 (C), 137.2 (CH), 137.3 (C), 145.1 (CH), 151.0 (C), 152.4 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 270 (4) $[M]^+$, 169 (100) $[C_{11}H_9N_2]^+$, 92 (65) $[C_5H_4N_2]^+$, 77 (9) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[127]

**90-Boc: *tert*-Butyl (5-chloropyridin-2-yl)carbamate**



$C_{10}H_{13}ClN_2O_2$
MW: 228.68
**90-Boc**

General procedure B was used to synthesize **90**-**Boc** from 2-amino-5-chloropyridine (**90**-**E**, 38.89 mmol, 5.00 g), $Boc_2O$ (42.79 mmol, 9.34 g) and *tert*-butanol (150.0 mL). After recrystallization from isopropanol **90**-**Boc** was obtained as a light yellow solid (25.40 mmol, 5.81 g, 65 %).

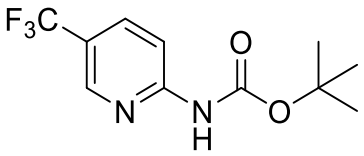
$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 25 °C): $\delta$ = 1.47 (s, 9 H), 7.76-7.88 (br. s, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 10.00 (br. s, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, DMSO-$d_6$, 25 °C): $\delta$ = 28.0 ($CH_3$), 79.9 (C), 113.4 (CH), 124.1 (C), 137.7 (CH), 146.1 (CH), 151.2 (C), 152.6 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 228 (7) $[M]^+$, 127 (100) $[C_5H_4N_2Cl]^+$, 77 (6) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[128]

**91**-**Boc: *tert*-Butyl (5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)carbamate**



$C_{11}H_{13}F_3N_2O_2$
MW: 262.23
**91**-**Boc**

General procedure B was used to synthesize **91**-**Boc** from 2-amino-5-(trifluoromethyl)pyridine (**91**-**E**, 3.08 mmol, 0.50 g), $Boc_2O$ (3.39 mmol, 0.74 g) and *tert*-butanol (20.0 mL). After recrystallization from isopropanol **91**-**Boc** was obtained as a light yellow solid (2.82 mmol, 0.74 g, 92 %).

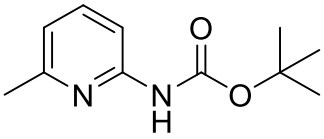
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.56 (s, 9 H), 7.90 (dd, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, $^4J_{H,H}$ = 2.1 Hz, 1 H), 8.17 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.11 (br. s, 1 H) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3458, 3211, 2981, 2940, 1799, 1744, 1588, 1457, 1391, 1370, 1321, 1210, 1118, 1066, 1029, 841, 811, 781, 771, 749, 668, 591 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 262 (17) $[M]^+$, 161 (100) $[C_6H_4N_2F_3]^+$, 146 (6) $[C_6H_3NF_3]^+$, 77 (14) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[129]

**92-Boc: *tert*-Butyl (6-methylpyridin-2-yl)carbamate**



$C_{11}H_{16}N_2O_2$
MW: 208.26
**92-Boc**

General procedure B was used to synthesize **92-Boc** from 2-amino-6-methylpyridine (**92-E**, 92.47 mmol, 10.00 g), $Boc_2O$ (101.81 mmol, 22.22 g) and *tert*-butanol (250.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) and distillation under vacuum **92-Boc** was obtained as a colorless solid (68.54 mmol, 14.27 g, 74 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.49 (s, 9 H), 2.44 (s, 3 H), 6.80 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 1 H), 7.54 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 7.73 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1 H), 7.96 (br. s, 1 H) ppm.

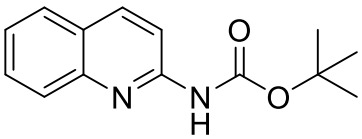
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 23.9 ($CH_3$), 28.2 ($CH_3$), 80.6 (C), 109.1 (CH), 117.8 (CH), 138.3 (CH), 151.4 (C), 152.5 (C), 156.7 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3328, 3215, 2981, 1722, 1584, 1529, 1461, 1393, 1272, 1236, 1157, 1083, 984, 882, 790 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 208 (21) $[M]^+$, 107 (100) $[C_6H_7N_2]^+$, 77 (24) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[130]

**93-Boc: *tert*-Butyl quinolin-2-ylcarbamate**



$C_{14}H_{16}N_2O_2$
MW: 244.29
**93-Boc**

General procedure B was used to synthesize **93-Boc** from 2-aminoquinoline (**93-E**, 5.13 mmol, 0.74 g), $Boc_2O$ (5.60 mmol, 1.22 g) and *tert*-butanol (40.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **93-Boc** was obtained as a colorless solid (4.48 mmol, 1.09 g, 87 %).

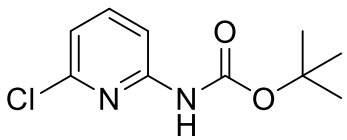
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.50 (s, 9 H), 7.41 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 1 H), 7.64 (t, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 7.75 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H), 7.82 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 8.09-8.19 (m, 2 H), 8.21 (d, $^3J_{H,H}$ = 9.0 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.2 ($CH_3$), 81.0 (C), 113.1 (CH), 124.6 (CH), 125.7 (C), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 129.6 (CH), 138.3 (CH), 146.7 (C), 151.7 (C), 152.7 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3204, 2980, 1725, 1607, 1504, 1393, 1332, 1230, 1163, 1072, 910, 831, 734, 712, 622 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 244 (12) $[M]^+$, 143 (100) $[C_9H_7N_2]^+$, 128 (11) $[C_9H_6N]^+$, 64 (4) $[C_4H_2N]^+$.

**95-Boc: *tert*-Butyl (6-chloropyridin-2-yl)carbamate**



$C_{10}H_{13}ClN_2O_2$
MW: 228.68
**95-Boc**

2-Amino-6-chloropyridine (**95-E**, 31.11 mmol, 4.00 g) and sodium bis(trimethylsilyl)amide (1 M in THF, 62.22 mmol, 62.2 mL) were mixed in dry

THF (150.0 mL) under an inert atmosphere of argon. Via dropping funnel di-*tert*-butyl dicarbonate (34.09 mmol, 7.44 g) in dry THF (100.0 mL) was added and the resulting mixture was stirred overnight. After evaporating the solvent, the residue was stirred between EtOAc (50.0 mL) and HCl (1 N, 50.0 mL) before the layers were separated. The organic layer was washed with aqueous sodium hydrogencarbonate (3 × 20.0 mL), dried with $MgSO_4$ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethanol yielding **95**-**Boc** as a colorless solid (21.10 mmol, 4.83 g, 68 %).[61]

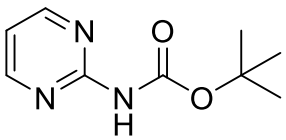
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.50 (s, 9 H), 6.95 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1 H), 7.35 (br. s, 1 H), 7.59 (t, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H), 7.84 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.2 ($CH_3$), 81.4 (C), 110.2 (CH), 118.3 (CH), 140.6 (CH), 148.9 (C), 151.8 (C), 151.9 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 228 (5) $[M]^+$, 127 (100) $[C_5H_4N_2Cl]^+$, 77 (9) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[131]

**104**-**Boc: *tert*-Butyl pyrimidin-2-ylcarbamate**



$C_9H_{13}N_3O_2$
MW: 195.22
**104**-**Boc**

General procedure B was used to synthesize **104**-**Boc** from 2-aminopyrimidine (**104**-**E**, 105.15 mmol, 10.00 g), $Boc_2O$ (115.69 mmol, 25.25 g) and *tert*-butanol (300.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, EtOAc) **104**-**Boc** was obtained as a slightly yellow solid (77.74 mmol, 15.18 g, 74 %).

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.56 (s, 9 H), 6.97 (t, $^3J_{H,H}$ = 4.9 Hz, 1 H), 8.66 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.9 Hz, 2 H), 9.34 (br. s, 1 H) ppm.

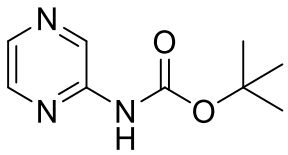
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.2 ($CH_3$), 81.4 (C), 115.5 (CH), 150.7 (C), 158.1 (C), 158.3 (CH) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3225, 3106, 2984, 1747, 1580, 1528, 1451, 1276, 1237, 1149, 1084, 994, 811, 781, 755, 645 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 195 (20) $[M]^+$, 94 (100) $[C_4H_4N_3]^+$, 79 (28) $[C_4H_3N_2]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[132]

**105**-**Boc: *tert*-Butyl pyrazin-2-ylcarbamate**



$C_9H_{13}N_3O_2$
MW: 195.22
**105**-**Boc**

General procedure B was used to synthesize **105**-**Boc** from 2-aminopyrazine (**105**-**E**, 73.61 mmol, 7.00 g), $Boc_2O$ (81.01 mmol, 17.68 g) and *tert*-butanol (300.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **105**-**Boc** was obtained as a colorless solid (22.82 mmol, 4.45 g, 31 %).

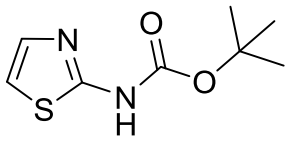
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.57 (s, 9 H), 8.24 (br. s, 1H), 8.28-8.33 (m, 2 H), 9.33 (br. s, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.2 ($CH_3$), 81.9 (C), 135.9 (CH), 138.8 (CH), 141.5 (CH), 148.8 (C), 151.9 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3212, 3052, 2977, 1729, 1560, 1503, 1419, 1247, 1156, 1079, 1011, 898, 850, 777, 740 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 195 (12) $[M]^+$, 94 (100) $[C_4H_4N_3]^+$, 79 (18) $[C_4H_3N_2]^+$.

**109-Boc: *tert*-Butyl thiazol-2-ylcarbamate**



$C_8H_{12}N_2O_2S$
MW: 200.26
**109-Boc**

General procedure B was used to synthesize **109-Boc** from 2-aminothiazole (**109-E**, 99.86 mmol, 10.00 g), $Boc_2O$ (109.92 mmol, 23.99 g) and *tert*-butanol (130.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **109-Boc** was obtained as a grey-yellow solid (91.97 mmol, 18.42 g, 92 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.59 (s, 9 H), 6.89 (d, $^3J_{H,H}$ = 3.6 Hz, 1 H), 7.39 (d, $^3J_{H,H}$ = 3.6 Hz, 1 H), 12.60 (br. s, 1 H) ppm.

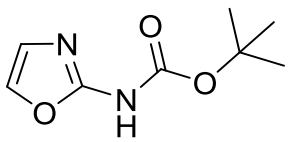
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.3 ($CH_3$), 81.7 (C), 111.9 (CH), 136.7 (CH), 153.1 (C), 162.0 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3173, 3089, 2979, 1721, 1574, 1368, 1251, 1155, 1077, 860, 768, 725, 711 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 200 (6) $[M]^+$, 99 (100) $[C_3H_3N_2S]^+$, 84 (7) $[C_3H_2S]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[133]

**110-Boc: *tert*-Butyl oxazol-2-ylcarbamate**



$C_8H_{12}N_2O_3$
MW: 184.19
**110-Boc**

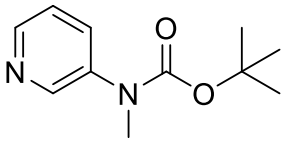
General procedure B was used to synthesize **110-Boc** from 2-aminooxazole (**110-E**, 2.02 mmol, 0.17 g), $Boc_2O$ (2.20 mmol, 0.48 g) and *tert*-butanol (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, EtOAc) **110-Boc** was obtained as a yellow solid (0.28 mmol, 0.05 g, 14 %).

$^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.54 (s, 9 H), 6.92 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 9.84 (br. s, 1 H) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 184 (7) $[M]^+$, 83 (100) $[C_3H_3N_2O]^+$, 68 (11) $[C_3H_2NO]^+$.

### 8.2.4 Synthesis of Alkylated Carbamates

**62-Me: *tert*-Butyl methyl(pyridin-3-yl)carbamate**



$C_{11}H_{16}N_2O_2$
MW: 208.26
**62-Me**

General procedure C was used to synthesize **62-Me** from **62-Boc** (23.05 mmol, 4.48 g), methyl iodide (27.70 mmol, 3.93 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 29.97 mmol, 1.20 g) and dry DMF (150 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 1:5) **62-Me** was obtained as a yellow oil (11.00 mmol, 2.29 g, 48 %).

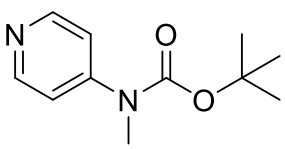
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.46 (s, 9 H), 3.29 (s, 3 H), 7.23-7.29 (m, 1 H), 7.60 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 1 H), 8.37-8.43 (m, 1 H), 8.54 (s, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.1 ($CH_3$), 36.9 ($CH_3$), 80.9 (C), 123.0 (CH), 132.3 (CH), 140.2 (C), 146.0 (CH), 146.7 (CH), 154.2 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 2980, 1709, 1589, 1499, 1393, 1355, 1151, 1117, 989, 858, 821 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 208 (19) $[M]^+$, 107 (100) $[C_6H_7N_2]^+$, 92 (23) $[C_5H_4N_2]^+$, 78 (14) $[C_5H_4N]^+$.

**63-Me: *tert*-Butyl methyl(pyridin-4-yl)carbamate**



$C_{11}H_{16}N_2O_2$
MW: 208.26
**63-Me**

General procedure C was used to synthesize **63**-**Me** from **63**-**Boc** (84.40 mmol, 16.39 g), methyl iodide (101.30 mmol, 14.38 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 109.72 mmol, 4.39 g) and dry DMF (200.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 1:5) **63**-**Me** was obtained as a yellow oil (37.47 mmol, 7.80 g, 44 %).

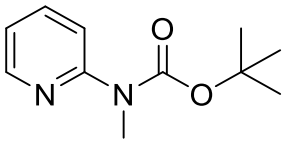
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.47 (s, 9 H), 3.26 (s, 3 H), 7.24 (d, $^3J_{H,H}$ = 5.0 Hz, 2 H), 8.45 (d, $^3J_{H,H}$ = 5.3 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.2 ($CH_3$), 35.7 ($CH_3$), 81.9 (C), 117.5 (CH), 149.9 (CH), 150.6 (C), 153.5 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 2978, 1708, 1592, 1501, 1392, 1357, 1152, 1116, 996, 859, 825 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 208 (25) $[M]^+$, 107 (100) $[C_6H_7N_2]^+$, 92 (34) $[C_5H_4N_2]^+$, 78 (22) $[C_5H_4N]^+$.

**64**-**Me: *tert*-Butyl methyl(pyridine-2-yl)carbamate**



$C_{11}H_{16}N_2O_2$
MW: 208.26
**64**-**Me**

General procedure C was used to synthesize **64**-**Me** from **64**-**Boc** (25.74 mmol, 5.00 g), methyl iodide (31.10 mmol, 4.41 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 33.46 mmol, 1.34 g) and dry DMF (100.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **64**-**Me** was obtained as a deep yellow oil (18.39 mmol, 3.83 g, 71 %).

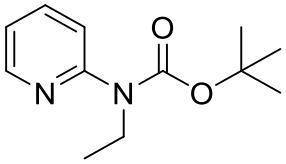
$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.45 (s, 9 H), 3.33 (s, 3 H), 6.84-6.98 (m, 1 H), 7.49-7.63 (m, 2 H), 8.30 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.1 Hz, 1 H) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3056, 2966, 2859, 1707, 1591, 1475, 1390, 1294, 1149, 781, 763, 691 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 208 (31) $[M]^+$, 107 (100) $[C_6H_7N_2]^+$, 92 (44) $[C_5H_4N_2]^+$, 78 (27) $[C_5H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[132]

**65-Et: *tert*-Butyl ethyl(pyridine-2-yl)carbamate**



$C_{12}H_{18}N_2O_2$
MW: 222.29
**65-Et**

General procedure C was used to synthesize **65-Et** from **64-Boc** (31.00 mmol, 6.02 g), ethyl iodide (37.20 mmol, 5.80 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 40.30 mmol, 1.61 g) and dry DMF (250.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **65-Et** was obtained as a yellow oil (25.82 mmol, 5.74 g, 83 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.23 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 3 H), 1.51 (s, 9 H), 3.98 (q, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 7.00 (td, $^3J_{H,H}$ = 5.4 Hz, $^4J_{H,H}$ = 2.4 Hz, 1 H), 7.56-7.65 (m, 2 H), 8.38 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.8 Hz, 1 H) ppm.

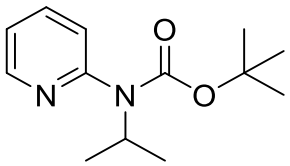
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 14.2 ($CH_3$), 28.3 ($CH_3$), 41.9 ($CH_2$), 80.7 (C), 119.3 (CH), 119.9 (CH), 136.7 (CH), 147.6 (CH), 154.1 (C), 154.6 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3062, 2979, 2930, 2857, 1710, 1588, 1572, 1470, 1433, 1388, 1271, 1179, 1150, 989, 856, 779, 751, 698 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 222 (11) $[M]^+$, 121 (100) $[C_7H_9N_2]^+$, 92 (17) $[C_5H_4N_2]^+$ .

The spectral data are in agreement with literature data.[48]

**66-iPr: *tert*-Butyl isopropyl(pyridin-2-yl)carbamate**



$C_{13}H_{20}N_2O_2$
MW: 236.32
**66-iPr**

General procedure C was used to synthesize **66-iPr** from **64-Boc** (36.04 mmol, 7.00 g), isopropyl iodide (43.41 mmol, 7.38 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 46.85 mmol, 1.87 g) and dry DMF (250.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **66-iPr** was obtained as a yellow oil (23.24 mmol, 5.49 g, 64 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.26 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 6 H), 1.43 (s, 9 H), 4.54 (sept, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 1 H), 7.14 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.1 Hz, 1 H), 7.18 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 1 H), 8.48 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.7 Hz, 1 H) ppm.

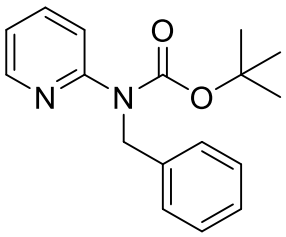
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 21.3 ($CH_3$), 28.3 ($CH_3$), 49.3 (CH), 80.2 (C), 121.2 (CH), 123.9 (CH), 137.0 (CH), 148.3 (CH), 154.1 (C), 154.2 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 2976, 2933, 1702, 1589, 1471, 1436, 1392, 1337, 1254, 1177, 1144, 1084, 1051, 850, 782, 743 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 236 (9) $[M]^+$, 135 (100) $[C_8H_{11}N_2]^+$, 92 (19) $[C_5H_4N_2]^+$, 78 (7) $[C_5H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[48]

**67-Bz: *tert*-Butyl benzyl(pyridin-2-yl)carbamate**



$C_{17}H_{20}N_2O_2$
MW: 284.36
**67-Bz**

General procedure C was used to synthesize **67-Bz** from **64-Boc** (36.04 mmol, 7.00 g), benzyl bromide (43.41 mmol, 7.43 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 46.85 mmol, 1.87 g) and dry DMF (250.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **67-Bz** was obtained as a dark yellow solid (31.89 mmol, 9.07 g, 88 %).

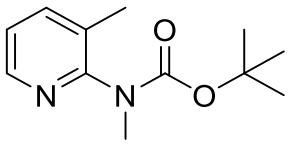
$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.40 (s, 9 H), 5.19 (s, 2 H), 6.98 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.2 Hz, 1 H), 7.15-7.32 (m, 5 H), 7.55-7.71 (m, 2 H), 8.37 (d, $^3J_{H,H}$ = 5.6 Hz, 1 H) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3062, 2975, 1694, 1589, 1472, 1427, 1387, 1243, 1163, 1033, 783, 700 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 284 (6) $[M]^+$, 183 (100) $[C_{12}H_{11}N_2]^+$, 92 (20) $[C_5H_4N_2]^+$, 78 (11) $[C_5H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[48]

**84-Me: *tert*-Butyl methyl(3-methylpyridin-2-yl)carbamate**



$C_{12}H_{18}N_2O_2$
MW: 222.29
**84-Me**

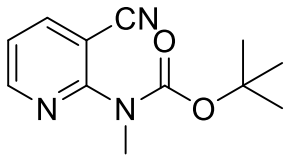
General procedure C was used to synthesize **84-Me** from **84-Boc** (79.70 mmol, 16.60 g), methyl iodide (95.60 mmol, 13.57 g), NaH (60 %

dispersion in mineral oil, 103.18 mmol, 4.13 g) and dry DMF (350.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **84**-**Me** was obtained as a yellow oil (55.63 mmol, 12.37 g, 70 %).

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.48 (s, 9 H), 3.03 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 6.48 (t, $^3J_{H,H}$ = 9.2 Hz, 1 H), 7.50-7.71 (m, 1 H), 8.33 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.0 Hz, 1 H) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 222 (3) $[M]^+$, 121 (100) $[C_7H_9N_2]^+$, 77 (7) $[C_5H_3N]^+$.

**85**-**Me: *tert*-Butyl (3-cyanopyridin-2-yl)(methyl)carbamate**




$C_{12}H_{15}N_3O_2$
MW: 233.27
**85**-**Me**

General procedure C was used to synthesize **85**-**Me** from **85**-**Boc** (10.70 mmol, 2.35 g), methyl iodide (12.80 mmol, 1.82 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 13.91 mmol, 0.56 g) and dry DMF (75.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **85**-**Me** was obtained as a dark yellow oil (4.19 mmol, 0.98 g, 39 %).

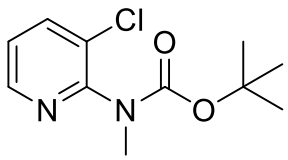
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.49 (s, 9 H), 3.36 (s, 3 H), 7.23 (dd, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, $^3J_{H,H}$ = 4.9 Hz, 1 H), 7.95 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 1 H), 8.62 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.9 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.0 ($CH_3$), 35.3 ($CH_3$), 82.6 (C), 108.0 (C), 115.8 (C), 120.5 (CH), 141.6 (CH), 151.7 (CH), 153.2 (C), 157.0 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3071, 2980, 2234, 1713, 1581, 1452, 1348, 1154, 1089, 1039, 982, 857, 838, 807, 791, 767, 652, 608, 549 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 233 (12) $[M]^+$, 132 (100) $[C_7H_6N_3]^+$, 103 (8) $[C_6H_3N_2]^+$, 77 (10) $[C_5H_3N]^+$.

**86-Me: *tert*-Butyl (3-chloropyridin-2-yl)(methyl)carbamate**




$C_{11}H_{15}ClN_2O_2$
MW: 242.70
**86-Me**

General procedure C was used to synthesize **86-Me** from **86-Boc** (3.70 mmol, 0.85 g), methy iodide (4.40 mmol, 0.63 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 4.81 mmol, 0.19 g) and dry DMF (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **86-Me** was obtained as a red-yellow oil (3.10 mmol, 0.75 g, 84 %).

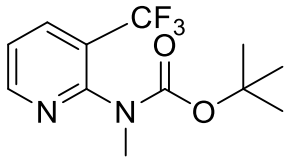
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.39 (s, 9 H), 3.23 (s, 3 H), 7.16 (dd, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, $^3J_{H,H}$ = 4.6 Hz, 1 H), 7.75 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 8.37 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.6 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.0 ($CH_3$), 34.9 ($CH_3$), 80.9 (C), 123.1 (CH), 129.6 (C), 138.6 (CH), 146.7 (CH), 152.9 (C), 153.7 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3060, 2978, 2934, 1714, 1572, 1450, 1392, 1367, 1316, 1253, 1156, 1067, 1040, 984, 865, 799, 767, 642, 602, 583 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 242 (14) $[M]^+$, 141 (100) $[C_6H_6N_2Cl]^+$, 112 (17) $[C_5H_3NCl]^+$, 77 (8) $[C_5H_3N]^+$.

**87-Me: *tert*-Butyl methyl(3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)carbamate**



$C_{12}H_{15}F_3N_2O_2$
MW: 276.26
**87-Me**

General procedure C was used to synthesize **87-Me** from **87-Boc** (15.40 mmol, 4.04 g), methyl iodide (18.50 mmol, 2.63 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 20.02 mmol, 0.80 g) and dry DMF (150.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1 → PE/EtOAc, 2:1) **87-Me** was obtained as a red oil (13.68 mmol, 3.78 g, 89 %).

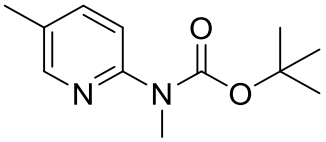
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.12-1.67 (m, 9 H), 3.21 (s, 3 H), 7.38 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 1 H), 8.02 (dd, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.5 Hz, 1 H), 8.70 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.7 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.0 ($CH_3$), 35.7 ($CH_3$), 81.0 (C), 113.0 (C), 122.8 (q, $^1J_{C,F}$ = 272.2 Hz, C), 122.6 (CH), 136.4 (q, $^3J_{C,F}$ = 6.6 Hz, CH), 152.4 (CH), 153.3 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3370, 2981, 1714, 1623, 1584, 1454, 1368, 1252, 1154, 1071, 1032, 984, 865, 817, 799, 769, 699, 642, 607, 580 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 276 (7) $[M]^+$, 175 (100) $[C_7H_6N_2F_3]^+$, 146 (12) $[C_6H_3NF_3]^+$, 77 (4) $[C_5H_3N]^+$.

**88-Me: *tert*-Butyl methyl(5-methylpyridin-2-yl)carbamate**



$C_{12}H_{18}N_2O_2$
MW: 222.29
**88-Me**

General procedure C was used to synthesize **88**-**Me** from **88**-**Boc** (26.90 mmol, 5.60 g), methyl iodide (32.30 mmol, 4.59 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 34.97 mmol, 1.40 g) and dry DMF (100.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 10:1) **88**-**Me** was obtained as a yellow oil (17.00 mmol, 3.78 g, 63 %).

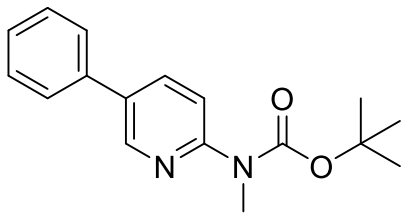
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.03-1.66 (br. s, 9 H), 2.23 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 7.06-7.14 (m, 1 H), 7.54 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 1 H), 8.31 (d, $^4J_{H,H}$ = 4.6 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 17.4 ($CH_3$), 28.2 ($CH_3$), 80.3 (C), 122.3 (CH), 130.7 (C), 139.4 (CH), 146.3 (CH), 154.2 (C), 154.6 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 2928, 1706, 1577, 1455, 1366, 1311, 1275, 1256, 1156, 1102, 1038, 983, 867, 798, 770, 660, 608, 585 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 222 (18) $[M]^+$, 121 (100) $[C_7H_9N_2]^+$, 92 (14) $[C_6H_6N]^+$.

**89**-**Me: *tert*-Butyl methyl(5-phenylpyridin-2-yl)carbamate**




$C_{17}H_{20}N_2O_2$
MW: 284.36
**89**-**Me**

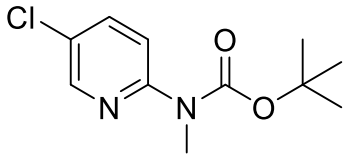
General procedure C was used to synthesize **89**-**Me** from **89**-**Boc** (0.92 mmol, 0.25 g), methyl iodide (1.10 mmol, 0.16 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 1.20 mmol, 0.05 g) and dry DMF (12.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **89**-**Me** was obtained as a yellow oil (0.56 mmol, 0.16 g, 61 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.55 (s, 9 H), 3.45 (s, 3 H), 7.37 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 7.46 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 7.56 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 7.77 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.6 Hz, $^4J_{H,H}$ = 2.5 Hz, 1 H), 8.61 (d, $^4J_{H,H}$ = 2.0 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.3 ($CH_3$), 34.2 ($CH_3$), 81.2 (C), 118.8 (CH), 126.8 (CH), 127.6 (CH), 128.9 (CH), 132.0 (C), 135.3 (CH), 137.5 (C), 145.4 (CH), 154.2 (C), 154.3 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 284 (8) $[M]^+$, 183 (100) $[C_{12}H_{11}N_2]^+$, 91 (17) $[C_5H_3N_2]^+$, 77 (6) $[C_5H_3N]^+$.

**90-Me: *tert*-Butyl (5-chloropyridin-2-yl)(methyl)carbamate**




$C_{11}H_{15}ClN_2O_2$
MW: 242.70
**90-Me**

General procedure C was used to synthesize **90-Me** from **90-Boc** (24.90 mmol, 5.69 g), methyl iodide (29.90 mmol, 4.24 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 32.40 mmol, 1.30 g) and dry DMF (150.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **90-Me** was obtained as a yellow oil (16.68 mmol, 4.05 g, 67 %).

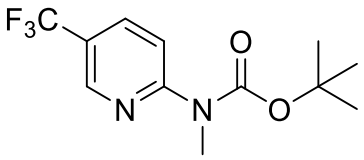
$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.50 (s, 9 H), 3.36 (s, 3 H), 7.55 (dd, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, $^4J_{H,H}$ = 2.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 1 H), 8.28 (d, $^4J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.2 ($CH_3$), 34.1 ($CH_3$), 81.4 (C), 119.5 (CH), 126.4 (C), 136.5 (CH), 145.7 (CH), 153.4 (C), 154.1 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3056, 2978, 2933, 1712, 1583, 1561, 1470, 1425, 1352, 1296, 1277, 1245, 1117, 1008, 982, 858, 832, 772, 702, 621 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 242 (5) $[M]^+$, 141 (100) $[C_6H_6N_2Cl]^+$, 79 (18) $[C_4H_3N_2]^+$.

**91-Me: *tert*-Butyl methyl(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)carbamate**



$C_{12}H_{15}F_3N_2O_2$
MW: 276.26
**91-Me**

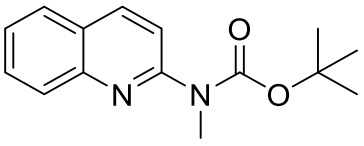
General procedure C was used to synthesize **91-Me** from **91-Boc** (2.83 mmol, 0.74 g), methyl iodide (3.40 mmol, 0.48 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 3.68 mmol, 0.15 g) and dry DMF (15.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **91-Me** was obtained as a yellow oil (2.35 mmol, 0.65 g, 83 %).

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.54 (s, 9 H), 3.44 (s, 3 H), 7.80 (dd, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, $^4J_{H,H}$ = 2.3 Hz, 1 H), 7.98 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3139, 2981, 1717, 1612, 1572, 1494, 1428, 1355, 1328, 1282, 1111, 1084, 1010, 981, 938, 842, 773, 681, 612 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 276 (12) $[M]^+$, 175 (100) $[C_7H_6N_2F_3]^+$, 160 (4) $[C_6H_3N_2F_3]^+$, 77 (14) $[C_5H_3N]^+$.

**93-Me: *tert*-Butyl methyl(quinolin-2-yl)carbamate**



$C_{15}H_{18}N_2O_2$
MW: 258.32
**93-Me**

General procedure C was used to synthesize **93-Me** from **93-Boc** (3.60 mmol, 0.88 g), methyl iodide (4.30 mmol, 0.61 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 4.68 mmol, 0.19 g) and dry DMF (30.0 mL). After flash

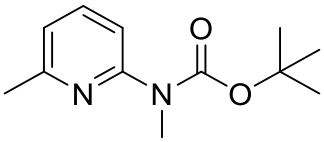
chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **93**-**Me** was obtained as a colorless oil (2.49 mmol, 0.64 g, 69 %).

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.54 (s, 9 H), 3.55 (s, 3 H), 7.44 (td, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.1 Hz, 1 H), 7.64 (td, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 1 H), 7.83 (d, $^3J_{H,H}$ = 9.0 Hz, 1 H), 7.92 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 8.03 (d, $^3J_{H,H}$ = 9.0 Hz, 1 H) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 2977, 2931, 1705, 1620, 1601, 1566, 1503, 1477, 1420, 1363, 1321, 1255, 1148, 1100, 887, 857, 826, 757, 719, 614 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 258 (5) $[M]^+$, 157 (100) $[C_{10}H_9N_2]^+$, 128 (11) $[C_9H_6N]^+$.

**92**-**Me: *tert*-Butyl methyl(6-methylpyridin-2-yl)carbamate**




$C_{12}H_{18}N_2O_2$
MW: 222.29
**92**-**Me**

General procedure C was used to synthesize **92**-**Me** from **92**-**Boc** (36.00 mmol, 7.50 g), methyl iodide (43.20 mmol, 6.13 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 46.80 mmol, 1.87 g) and dry DMF (150.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 2:1) **92**-**Me** was obtained as a pale yellow oil (34.92 mmol, 7.76 g, 97 %).

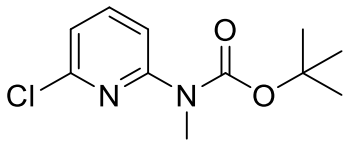
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.50 (s, 9 H), 2.48 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 6.86 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 1 H), 7.38 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 7.51 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 24.2 ($CH_3$), 28.3 ($CH_3$), 34.3 ($CH_3$), 80.7 (C), 116.3 (CH), 118.6 (CH), 137.0 (CH), 154.4 (C), 154.6 (C), 156.4 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 222 (8) $[M]^+$, 121 (100) $[C_7H_9N_2]^+$, 77 (11) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[134]

**99-Me: *tert*-Butyl (6-chloropyridin-2-yl)(methyl)carbamate**



$C_{11}H_{15}ClN_2O_2$
MW: 242.70
**99-Me**

General procedure C was used to synthesize **99-Me** from **95-Boc** (7.90 mmol, 1.81 g), methyl iodide (9.50 mmol, 1.35 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 10.27 mmol, 0.41 g) and dry DMF (75.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **99-Me** was obtained as a yellow oil (3.40 mmol, 0.83 g, 43 %).

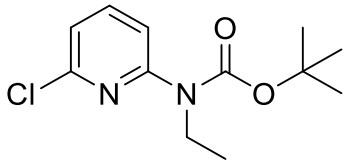
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.53 (s, 9 H), 3.39 (s, 3 H), 7.00 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 1 H), 7.57 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 7.70 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.2 ($CH_3$), 34.0 ($CH_3$), 81.6 (C), 116.7 (CH), 118.7 (CH), 139.2 (CH), 148.3 (C), 153.9 (C), 154.6 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 2979, 2933, 1713, 1585, 1562, 1448, 1415, 1341, 1294, 1255, 1151, 985, 859, 792, 770, 732, 589 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 242 (10) $[M]^+$, 141 (100) $[C_6H_6N_2Cl]^+$, 112 (9) $[C_5H_3NCl]^+$, 77 (9) $[C_5H_3N]^+$.

**102-Et: *tert*-Butyl (6-chloropyridin-2-yl)(ethyl)carbamate**



$C_{12}H_{17}ClN_2O_2$
MW: 256.73
**102-Et**

General procedure C was used to synthesize **102**-**Et** from **95**-**Boc** (7.30 mmol, 1.67 g), ethyl iodide (8.80 mmol, 1.37 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 9.49 mmol, 0.38 g) and dry DMF (75.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **102**-**Et** was obtained as a pale yellow oil (2.99 mmol, 0.77 g, 41 %).

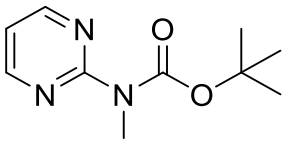
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.23 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 3 H), 1.52 (s, 9 H), 3.98 (q, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 2 H), 7.00 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 1 H), 7.56 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 7.64 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 14.1 ($CH_3$), 28.2 ($CH_3$), 41.9 ($CH_2$), 81.3 (C), 117.2 (CH), 118.3 (CH), 139.2 (CH), 148.5 (C), 153.7 (C), 154.3 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 2978, 2934, 1712, 1584, 1561, 1434, 1371, 1274, 1150, 985, 859, 791, 731, 653 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 256 (7) $[M]^+$, 155 (100) $[C_7H_8N_2Cl]^+$, 126 (12) $[C_5H_3N_2Cl]^+$, 77 (6) $[C_5H_3N]^+$.

**104**-**Me: *tert*-Butyl methyl(pyrimidin-2-yl)carbamate**



$C_{10}H_{15}N_3O_2$
MW: 209.25
**104**-**Me**

General procedure C was used to synthesize **104**-**Me** from **104**-**Boc** (38.40 mmol, 7.50 g), methyl iodide (46.10 mmol, 6.54 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 49.92 mmol, 2.00 g) and dry DMF (150.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, EtOAc) **104**-**Me** was obtained as a deep yellow oil (30.38 mmol, 6.36 g, 79 %).

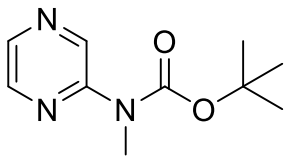
$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.54 (s, 9 H), 3.44 (s, 3 H), 7.00 (t, $^3J_{H,H}$ = 4.8 Hz, 1 H), 8.65 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.8 Hz, 2 H) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3043, 2979, 2933, 1704, 1561, 1445, 1395, 1333, 1257, 1145, 1041, 996, 983, 862, 812, 772, 705, 636, 605, 570 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 209 (8) $[M]^+$, 108 (100) $[C_5H_6N_3]^+$, 79 (4) $[C_4H_3N_2]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[132]

**105-Me: *tert*-Butyl methyl(pyrazin-2-yl)carbamate**



$C_{10}H_{15}N_3O_2$
MW: 209.25
**105-Me**

General procedure C was used to synthesize **105-Me** from **105-Boc** (66.60 mmol, 13.00 g), methyl iodide (79.90 mmol, 11.34 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 86.58 mmol, 3.46 g) and dry DMF (200.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, EtOAc) **105-Me** was obtained as a yellow oil (45.90 mmol, 9.61 g, 69 %).

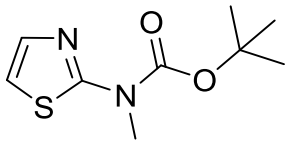
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.55 (s, 9 H), 3.40 (s, 3 H), 8.20-8.24 (m, 1 H), 8.29-8.34 (m, 1 H), 9.08 (s, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.1 ($CH_3$), 33.4 ($CH_3$), 82.0 (C), 138.2 (CH), 141.1 (CH), 141.2 (CH), 151.7 (C), 153.5 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 2978, 2933, 1713, 1574, 1525, 1479, 1368, 1350, 1306, 1278, 1256, 1160, 1141, 1117, 1007, 856, 770 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 209 (9) $[M]^+$, 108 (100) $[C_5H_6N_3]^+$, 79 (10) $[C_4H_3N_2]^+$.

**109-Me: *tert*-Butyl methyl(thiazol-2-yl)carbamate**




$C_9H_{14}N_2O_2S$
MW: 214.28
**109-Me**

General procedure C was used to synthesize **109-Me** from **109-Boc** (42.40 mmol, 8.49 g), methyl iodide (50.90 mmol, 7.23 g), NaH (60 % dispersion in mineral oil, 55.12 mmol, 2.20 g) and dry DMF (150.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **109-Me** was obtained as a dark yellow solid (32.52 mmol, 6.97 g, 77 %).

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.59 (s, 9 H), 3.57 (s, 3 H), 6.93 (d, $^3J_{H,H}$ = 3.6 Hz, 1 H), 7.43 (d, $^3J_{H,H}$ = 3.6 Hz, 1 H) ppm.

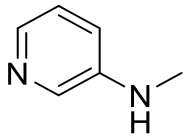
IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 2925, 1699, 1510, 1478, 1420, 1351, 1321, 1288, 1258, 1215, 1167, 1144, 1089, 1063, 863, 849, 766, 726, 714, 623 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 214 (15) $[M]^+$, 113 (100) $[C_4H_5N_2S]^+$, 84 (9) $[C_3H_2NS]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[135]

### 8.2.5 Synthesis of Aminopyridines

**62: *N*-Methylpyridin-3-amine**



$C_6H_8N_2$
MW: 108.14
**62**

General procedure D was used to synthesize **62** from **62**-**Me** (10.60 mmol, 2.21 g), concentrated HCl (21.20 mmol, 0.77 g) and methylene chloride (50.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 30:1) **62** was obtained as a yellow oil (7.93 mmol, 0.86 g, 75 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 2.84 (d, $^3J_{H,H}$ = 3.1 Hz, 3 H), 3.98 (br. s, 1 H), 6.86 (dd, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.2 Hz, 1 H), 7.09 (td, $^3J_{H,H}$ = 6.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 3.4 Hz, 1 H), 7.95 (d, $^3J_{H,H}$ = 3.6 Hz, 1 H), 8.03 (br. s, 1 H) ppm.

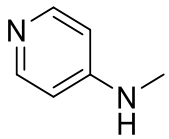
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 30.1 ($CH_3$), 117.8 (CH), 123.6 (CH), 135.6 (CH), 138.3 (CH), 145.1 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3429, 3139, 3015, 2982, 2939, 2871, 1613, 1600, 1578, 1471, 1417, 1329, 1252, 1164, 1073, 1051, 981, 853, 772, 627, 569 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 108 (34) $[M]^+$, 79 (100) $[C_5H_5N]^+$, 52 (29) $[C_3H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[136]

**63: *N*-Methylpyridin-4-amine**



$C_6H_8N_2$
MW: 108.14
**63**

General procedure D was used to synthesize **63** from **63**-**Me** (11.50 mmol, 2.40 g), concentrated HCl (23.01 mmol, 0.84 g) and methylene chloride (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 20:1) **63** was obtained as a yellow oil (9.88 mmol, 1.07 g, 86 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 2.86 (d, $^3J_{H,H}$ = 5.1 Hz, 3 H), 4.41 (br. s, 1 H), 6.44 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 2 H), 8.20 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 2 H) ppm.

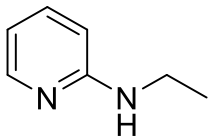
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 29.3 ($CH_3$), 107.2 (CH), 149.9 (CH), 154.2 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3431, 3137, 3018, 2983, 2941, 2872, 1610, 1599, 1573, 1469, 1415, 1332, 1257, 1161, 1078, 1052, 983, 854, 775, 622, 566 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 108 (21) $[M]^+$, 79 (100) $[C_5H_5N]^+$, 52 (25) $[C_3H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[87]

**65: *N*-Ethylpyridin-2-amine**



$C_7H_{10}N_2$
MW: 122.17
**65**

General procedure D was used to synthesize **65** from **65**-**Et** (13.10 mmol, 2.91 g), concentrated HCl (26.19 mmol, 0.96 g) and methylene chloride

(25.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1 → PE/EtOAc, 3:1) **65** was obtained as a pale yellow oil (9.83 mmol, 1.20 g, 75 %).

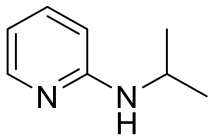
$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.26 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 3 H), 3.30 (q, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 2 H), 4.61 (br. s, 1 H), 6.37 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 6.55 (td, $^3J_{H,H}$ = 6.1 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.9 Hz, 1 H), 7.41 (td, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.6 Hz, 1 H), 8.07 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.9 Hz, 1 H) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3419, 3262, 3145, 3019, 2970, 2927, 2870, 1602, 1511, 1446, 1328, 1286, 1154, 984, 771, 736 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 122 (20) $[M]^+$, 79 (100) $[C_5H_5N]^+$, 52 (17) $[C_3H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[48]

**66: *N*-Isopropylpyridin-2-amine**



$C_8H_{12}N_2$
MW: 136.20
**66**

General procedure D was used to synthesize **66** from **66-iPr** (13.10 mmol, 3.10 g), concentrated HCl (26.19 mmol, 0.96 g) and methylene chloride (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1 → PE/EtOAc, 3:1) **66** was obtained as a colorless oil (11.44 mmol, 1.56 g, 87 %).

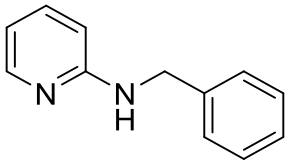
$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.21 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 6 H), 3.78-3.94 (m, 1 H), 6.34 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 6.51 (t, $^3J_{H,H}$ = 5.8 Hz, 1 H), 7.38 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1 H), 8.06 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.9 Hz, 1 H) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3277, 3182, 3148, 3092, 3028, 2968, 2928, 2872, 1605, 1522, 1489, 1382, 1287, 1248, 1174, 1152, 771 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 136 (13) $[M]^+$, 79 (100) $[C_5H_5N]^+$, 52 (11) $[C_3H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[48]

**67: *N*-Benzylpyridin-2-amine**



$C_{12}H_{12}N_2$
MW: 184.24
**67**

General procedure D was used to synthesize **67** from **67**-**Bz** (31.82 mmol, 9.04 g), concentrated HCl (63.60 mmol, 2.32 g) and methylene chloride (150.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 30:1) **67** was obtained as a light yellow solid (30.81 mmol, 5.68 g, 97 %).

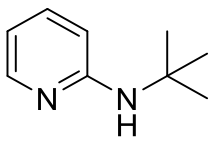
$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 4.51 (d, $^3J_{H,H}$ = 5.8 Hz, 2 H), 4.90 (br. s, 1 H), 6.38 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 6.59 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.1 Hz, 1 H), 7.22-7.45 (m, 5 H), 8.11 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.7 Hz, 1 H) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3331, 3190, 3097, 2980, 2934, 2863, 1608, 1525, 1489, 1385, 1290, 1249, 1167, 1153, 988, 768 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 184 (5) $[M]^+$, 107 (17) $[C_6H_7N_2]^+$, 79 (100) $[C_5H_5N]^+$, 52 (7) $[C_3H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[137]

**71: *N*-(*tert*-Butyl)pyridin-2-amine**



$C_9H_{14}N_2$
MW: 150.22
**71**

Under an inert atmosphere of argon pyridine-*N*-oxide (**72**, 1 M in methylene chloride, 20.00 mmol, 20.0 mL) was dissolved in dry trifluorotoluene (80.0 mL) and cooled to 0 °C. Then, *tert*-butylamine (**70**, 120.00 mmol, 8.78 g) and *para*-toluenesulfonyl chloride (50.00 mmol, 9.53 g) were added carefully in such a way that the inner temperature of the reaction mixture did not reach

10 °C. After quenching the mixture by adding $H_2O$ (20.0 mL) the layers were separated and the organic layer was dried with $MgSO_4$. The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography ($SiO_2$, methylene chloride/methanol, 100:1) yielding **71** as a yellow-orange solid (10.18 mmol, 1.53 g, 51 %).[54]

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.42 (s, 9 H), 4.53 (br. s, 1 H), 6.44 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 6.51 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 1 H), 7.35 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1 H), 8.06 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.6 Hz, 1 H) ppm.

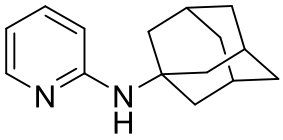
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 29.5 ($CH_3$), 50.6 (C), 108.6 (CH), 112.2 (CH), 136.8 (CH), 148.0 (CH), 158.3 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$= 3334, 3185, 3095, 3030, 2971, 2931, 2869, 1604, 1524, 1488, 1383, 1289, 1251, 1171, 1150, 990, 771 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 150 (18) $[M]^+$, 79 (100) $[C_5H_5N]^+$, 52 (14) $[C_3H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[124]

**75: *N*-((3*s*,5*s*,7*s*)-Adamantan-1-yl)pyridine-2-amine**



$C_{15}H_{20}N_2$
MW: 228.34
**75**

In a 100 ml round-bottom flask 1-adamantol (**76**, 65.69 mmol, 10.00 g) and 2-aminopyridine (**64**-**E**, 72.30 mmol, 6.81 g) were stirred in trifluoroacetic acid (65.0 mL) and heated to 75 °C for 16 h. After cooling to room temperature the reaction mixture was poured into ice-cooled water (350.0 mL) and brought to pH = 7 with concentrated ammonia in water. After filtering the colorless solid it was recrystallized from EtOH/water mixture (2:1) yielding **75** as a colorless solid (21.09 mmol, 4.82 g, 32%).[56]

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.66-1.75 (m, 6 H), 2.00-2.06 (m, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 4.41 (br. s, 1 H), 6.48 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 6.51 (td, $^3J_{H,H}$

= 6.1 Hz, $^{4}J_{H,H}$ = 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (td, $^{3}J_{H,H}$ = 7.8 Hz, $^{4}J_{H,H}$ = 1.9 Hz, 1 H), 8.04 (dd, $^{3}J_{H,H}$ = 4.9 Hz, $^{4}J_{H.H}$ = 1.7 Hz, 1 H) ppm.

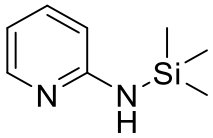
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 29.6 (CH), 36.5 ($CH_2$), 42.5 ($CH_2$), 51.3 (C), 109.0 (CH), 112.4 (CH), 136.7 (CH), 148.1 (CH), 158.1 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ 3283, 2915, 2850, 1683, 1636, 1618, 1538, 1454, 1430, 1353, 1303, 1198, 1135, 1117, 1102, 1088, 981, 927, 775, 720 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 228 (16) $[M]^+$, 93 (100) $[C_5H_5N_2]^+$, 78 (13) $[C_5H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[138]

**80: *N*-(Trimethylsilyl)pyridine-2-amine**




$C_8H_{14}N_2Si$
MW: 166.30
**80**

In a 50 mL Schlenk flask 2-aminopyridine (**64**-**E**, 5.00 mmol, 0.47 g) was stirred in diethyl ether (50.0 mL) and cooled to 0 °C before *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 5.00 mmol, 2.0 mL) was added via syringe. The yellow solution was stirred for 1.5 h at room temperature, cooled to 0 °C and freshly distilled chlorotrimethylsilane (6.52 mmol, 0.71 g) was added. After stirring overnight, the solution was filtered off via Celite® and the residue was distilled in vacuo yielding **80** as a pale yellow oil (4.46 mmol, 0.74 g, 89 %).[57]

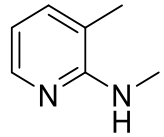
$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 0.28 (s, 9 H), 4.24 (br. s, 1 H), 6.42 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1 H), 6.57 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 1 H), 7.37 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 1 H), 8.03-8.08 (m, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 0.1 ($CH_3$), 109.6 (CH), 113.1 (CH), 137.3 (CH), 148.0 (CH), 159.6 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 166 (7) $[M]^+$, 93 (100) $[C_5H_5N_2]^+$, 78 (5) $[C_5H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[57]

**84: *N*,3-Dimethylpyridin-2-amine**



$C_7H_{10}N_2$
MW: 122.17
**84**

General procedure D was used to synthesize **84** from **84**-**Me** (41.39 mmol, 9.20 g), concnetrated HCl (82.78 mmol, 3.02 g) and methylene chloride (170.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 30:1) and vacuum distillation **84** was obtained as a colorless powder (26.03 mmol, 3.18 g, 63 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.05 (s, 3 H), 3.03 (d, $^3J_{H,H}$ = 5.0 Hz, 3 H), 4.19 (br. s, 1 H), 6.50 (t, $^3J_{H;H}$ = 6.1 Hz, 1 H), 7.18 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 1 H), 8.04 (d, $^3J_{H,H}$ = 5.0 Hz, 1 H) ppm.

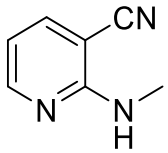
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 16.9 ($CH_3$), 28.7 ($CH_3$), 112.3 (CH), 116.6 (C), 136.5 (CH), 145.4 (CH), 157.4 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3453, 3334, 2940, 1603, 1508, 1443, 1397, 1335, 1256, 1186, 1151, 1126, 1098, 1071, 1056, 1036, 991, 857, 774 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 122 (8) $[M]^+$, 92 (100) $[C_6H_6N]^+$, 77 (11) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[139]

**85: 2-(Methylamino)nicotinonitrile**



$C_7H_7N_3$
MW: 133.15 g/mol
**85**

General procedure D was used to synthesize **85** from **85**-**Me** (4.30 mmol, 1.00 g), concentrated HCl (8.60 mmol, 0.31 g) and methylene chloride (100.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 40:1) **85** was obtained as a colorless solid (3.01 mmol, 0.40 g, 70 %).

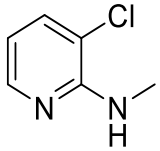
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 3.08 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.8 Hz, 3 H), 5.22 (br. s, 1 H), 6.59 (dd, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, $^3J_{H,H}$ = 5.0 Hz, 1 H), 7.64 (dd, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.8 Hz, 1 H), 8.31 (dd, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.8 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.4 ($CH_3$), 91.7 (C), 111.7 (CH), 116.8 (C), 141.2 (CH), 152.6 (CH), 158.9 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3378, 3047, 2984, 2949, 2903, 2849, 2221, 1603, 1528, 1471, 1451, 1401, 1347, 1277, 1256, 1157, 1067, 761, 539 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 133 (15) $[M]^+$, 103 (100) $[C_6H_3N_2]^+$, 77 (12) $[C_5H_3N]^+$.

**86: 3-Chloro-*N*-methylpyridin-2-amine**



$C_6H_7ClN_2$
MW: 142.59
**86**

General procedure D was used to synthesize **86** from **86**-**Me** (2.42 mmol, 0.59 g), concentrated HCl (4.80 mmol, 0.18 g) and methylene chloride (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **86** was obtained as a yellow solid (1.80 mmol, 0.26 g, 74 %).

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 3.04 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 4.8 Hz, 3 H), 5.01 (br. s, 1 H), 6.50 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 6.2 Hz, 1 H), 7.41 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 4.8 Hz, 1 H) ppm.

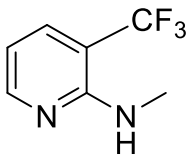
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.5 ($CH_3$), 112.5 (CH), 115.5 (C), 135.7 (CH), 146.0 (CH), 154.7 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3448, 3055, 2946, 2902, 2856, 1597, 1519, 1460, 1393, 1335, 1260, 1242, 1151, 1114, 1085, 1026, 776, 751, 698 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 142 (4) $[M]^+$, 112 (100) $[C_5H_3NCl]^+$, 77 (3) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[140]

**87: *N*-Methyl-3-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine**




$C_7H_7F_3N_2$
MW: 176.14
**87**

General procedure D was used to synthesize **87** from **87**-**Me** (4.50 mmol, 1.24 g), concentrated HCl (9.00 mmol, 0.33 g) and methylene chloride (40.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **87** was obtained as a colorless solid (4.01 mmol, 0.71 g, 89 %).

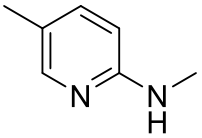
$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 3.02 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 4.8 Hz, 3 H), 4.92 (br. s, 1H), 6.58 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 6.1 Hz, 1 H), 7.61 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 1 H), 8.27 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 4.7 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.4 ($CH_3$), 108.6 (q, $^{2}J_{C,F}$ = 31.4 Hz, C), 111.0 (CH), 124.5 (q, $^{1}J_{C,F}$ = 271.4 Hz, C), 134.8 (q, $^{3}J_{C,F}$ = 5.0 Hz, CH), 151.6 (CH), 155.1 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 2955, 1611, 1585, 1521, 1476, 1409, 1349, 1305, 1267, 1166, 1145, 1106, 1025, 853, 797, 769 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 176 (8) $[M]^+$, 146 (100) $[C_6H_3NF_3]^+$, 77 (14) $[C_5H_3N]^+$.

**88: *N*,3-Dimethylpyridin-2-amine**



$C_7H_{10}N_2$
MW: 122.17
**88**

General procedure D was used to synthesize **88** from **88**-**Me** (12.60 mmol, 2.80 g), concentrated HCl (25.21 mmol, 0.92 g) and methylene chloride (50.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 30:1) **88** was obtained as a colorless solid (11.64 mmol, 1.42 g, 92 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.13 (s, 3 H), 2.85 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.7 Hz, 3 H), 4.42 (br. s, 1 H), 6.29 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H) ppm.

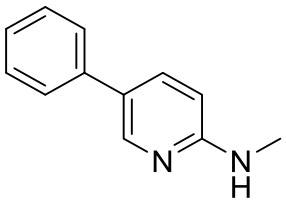
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 17.3 ($CH_3$), 29.3 ($CH_3$), 105.8 (CH), 121.4 (C), 138.4 (CH), 147.6 (CH), 157.8 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3454, 3331, 2942, 1605, 1510, 1445, 1399, 1338, 1253, 1181, 1150, 1128, 1095, 1069, 1053, 1033, 990, 855, 776 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 122 (6) $[M]^+$, 92 (100) $[C_6H_6N]^+$, 77 (4) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[139]

**89: *N*-Methyl-5-phenylpyridin-2-amine**



$C_{12}H_{12}N_2$
MW: 184.24
**89**

General procedure D was used to synthesize **89** from **89-Me** (0.56 mmol, 0.16 g), concentrated HCl (1.21 mmol, 0.04 g) and methylene chloride (15.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **89** was obtained as a grey solid (0.56 mmol, 0.10 g, 93 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS: $\delta$ = 2.87 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.8 Hz, 3 H), 4.68 (br. s, 1 H), 6.38 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.6 Hz, 1 H), 7.21 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.33 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 7.42 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 7.60 (dd, $^3J_{H,H}$ = 8.6 Hz, $^4J_{H,H}$ = 2.3 Hz, 1 H), 8.29 (br. s, 1 H) ppm.

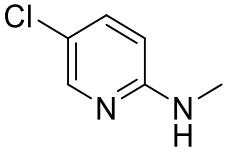
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 29.1 ($CH_3$), 106.0 (CH), 126.0 (CH), 126.5 (CH), 128.8 (CH), 136.2 (CH), 138.5 (C), 146.3 (CH), 158.8 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3253, 2977, 1609, 1579, 1549, 1497, 1460, 1445, 1383, 1332, 1307, 1286, 1246, 1194, 1171, 1132, 1091, 819, 770, 691 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 184 (14) $[M]^+$, 154 (100) $[C_{11}H_8N]^+$, 77 (11) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[142]

**90: 5-Chloro-*N*-methylpyridin-2-amine**



$C_6H_7ClN_2$
MW: 142.59
**90**

General procedure D was used to synthesize **90** from **90**-**Me** (18.86 mmol, 4.58 g), concentrated HCl (37.72 mmol, 1.38 g) and methylene chloride (100.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 15:1) **90** was obtained as a deep yellow solid (17.62 mmol, 2.51 g, 93 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.91 (d, $^3J_{H,H}$ = 3.8 Hz, 3 H), 4.61 (br. s, 1 H), 6.33 (dd, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, $^5J_{H,H}$ = 0.5 Hz, 1 H), 7.38 (dd, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, $^4J_{H,H}$ = 2.6 Hz, 1 H), 8.03 (d, $^4J_{H,H}$ = 2.3 Hz, 1 H) ppm.

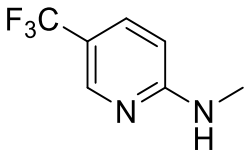
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 29.2 ($CH_3$), 107.0 (CH), 119.6 (C), 137.2 (CH), 146.3 (CH), 157.8 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3255, 3137, 3075, 2981, 1612, 1576, 1537, 1454, 1385, 1326, 1284, 1249, 1163, 1113, 1080, 997, 915, 807, 639 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 142 (10) $[M]^+$, 112 (100) $[C_5H_3NCl]^+$, 77 (8) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[140]

**91: *N*-Methyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine**




$C_7H_7F_3N_2$
MW: 176.14
**91**

General procedure D was used to synthesize **91** from **91**-**Me** (2.35 mmol, 0.65 g), concentrated HCl (4.61 mmol, 0.17 g) and methylene chloride (25.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 2:1) **91** was obtained as a yellow solid (2.30 mmol, 0.41 g, 98 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.95 (d, $^3J_{H,H}$ = 5.0 Hz, 3 H), 5.20 (br. s, 1 H), 6.39 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.8 Hz, 1 H), 7.58 (dd, $^3J_{H,H}$ = 8.8 Hz, $^4J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1 H), 8.32 (br. s, 1 H) ppm.

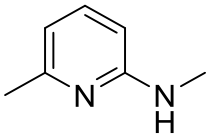
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.8 ($CH_3$), 105.3 (CH), 115.2 (q, $^2J_{C,F}$ = 33.0 Hz, C), 124.6 (q, $^1J_{C,F}$ = 270.2, C), 134.4 (CH), 146.0 (q, $^3J_{C;F}$ = 4.2 Hz, CH), 161.1 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3275, 3157, 3074, 2943, 1623, 1589, 1538, 1393, 1361, 1334, 1300, 1267, 1165, 1150, 1104, 1063, 1009, 943, 827, 634 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 176 (4) $[M]^+$, 146 (100) $[C_6H_3NF_3]^+$, 77 (7) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[143]

**92: *N*,6-Dimethylpyridin-2-amine**




$C_7H_{10}N_2$
MW: 122.17
**92**

General procedure D was used to synthesize **92** from **92**-**Me** (32.40 mmol, 7.20 g), concentrated HCl (64.80 mmol, 2.36 g) and methylene chloride (100.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 30:1) **92** was obtained as a yellow solid (31.15 mmol, 3.81 g, 96 %).

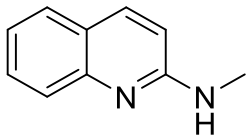
$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.36 (s, 3 H), 2.86 (d, $^3J_{H,H}$ = 5.3 Hz, 3 H), 4.77 (br. s, 1 H), 6.17 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1 H), 6.43 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.34 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1 H) ppm.

IR (NaCl): 1/$\lambda$ = 3265, 2923, 1600, 1509, 1471, 1333, 1235, 1156, 1034, 979, 778, 733 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 122 (15) $[M]^+$, 92 (100) $[C_6H_6N]^+$, 77 (20) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[141]

**93: *N*-Methylquinolin-2-amine**



$C_{10}H_{10}N_2$
MW: 158.20
**93**

General procedure D was used to synthesize **93** from **93-Me** (2.50 mmol, 0.65 g), concentrated HCl (5.00 mmol, 0.18 g) and methylene chloride (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 10:1) **93** was obtained as a yellow solid (1.60 mmol, 0.25 g, 64 %).

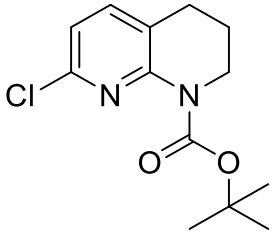
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 3.10 (d, $^3J_{H,H}$ = 5.1 Hz, 3 H), 4.97 (br. s, 1 H), 6.65 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 1 H), 7.22 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 1 H), 7.54 (td, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, $^4J_{H,H}$ = 0.9 Hz, 1 H), 7.59 (dd, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, $^4J_{H,H}$ = 0.9 Hz, 1 H), 7.71 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 7.83 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.7 ($CH_3$), 111.0 (CH), 122.1 (CH), 123.2 (C), 125.7 (CH), 127.5 (CH), 129.7 (CH), 137.6 (CH), 147.5 (C), 157.4 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3467, 3155, 2946, 1621, 1567, 1530, 1471, 1421, 1395, 1350, 1308, 1259, 1145, 1096, 910, 816, 734, 650, 623 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 158 (6) $[M]^+$, 128 (100) $[C_9H_6N]^+$.

**95-Cyc: *tert*-Butyl 7-chloro-3,4-dihydro-1,8-naphthyridine-1(2*H*)-carboxylate**



$C_{13}H_{17}ClN_2O_2$
MW: 268.74
**95-Cyc**

Under an inert atmosphere of argon freshly distilled *N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethylendiamine (30.79 mmol, 3.58 g) was stirred in THF (125.0 mL) and cooled to –20 °C before *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 30.79 mmol, 12.3 mL) was added over 10 min. The solution was stirred for 30 min and allowed to warm from −20 C to 10 °C. Then, the reaction mixture was cooled to −78 °C and a mixture of amine **95**-**Boc** (14.06 mmol, 3.22 g) in THF (75.0 mL) was added via dropping funnel. The mixture was stirred for 1 h before copper(I) iodide (14.00 mmol, 2.67 g) was added in one portion. During 1 h, the solution was warmed to −10 °C and then, 1-chloro-3-iodopropane (21.00 mmol, 4.29 g) was added all at once. After stirring at room temperature overnight, the mixture was heated to reflux for 6 h before it was cooled to room temperature. It was quenched by adding saturated sodium hydrogencarbonate solution (25.0 mL), the layers were separated and the aqueous one was extracted with methylene chloride (5 × 25.0 mL). The combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and the crude product was purified by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 2:1) yielding **95**-**Cyc** as a colorless solid (5.07 mmol, 1.36 g, 36 %).[61]

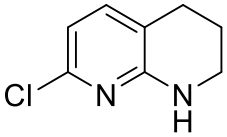
$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.53 (s, 9 H), 1.92 (quin, $^3J_{H,H}$ = 6.3 Hz, 2 H), 2.73 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.6 hz, 2 H), 3.74 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 2 H), 6.93 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1 H) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 2976, 1693, 1587, 1562, 1444, 1366, 1279, 1153, 1099, 909, 856, 807, 755, 745 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 268 (3) $[M]^+$, 167 (100) $[C_8H_8N_2Cl]^+$, 132 (5) $[C_8H_8N_2]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[61]

**95: 7-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridine**




$C_8H_9ClN_2$
MW: 168.62
**95**

General procedure D was used to synthesize **95** from **95**-**Cyc** (3.87 mmol, 1.04 g), concentrated HCl (9.00 mmol, 0.33 g) and methylene chloride (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 20:1) **95** was obtained as a yellow solid (3.37 mmol, 0.57 g, 87 %).

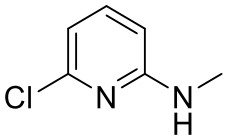
$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.89 (quin, $^3J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 2 H), 2.68 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.3 Hz, 2 H), 3.41 (t, $^3J_{H,H}$ = 5.4 Hz, 2 H), 5.30 (br. s, 1 H), 6.46 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 1 H), 7.07 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 1 H) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3266, 3136, 3101, 2962, 2939, 2847, 1607, 1572, 1539, 1442, 1356, 1320, 1279, 1098, 1009, 793, 754, 627 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 168 (2) $[M]^+$, 133 (100) $[C_8H_9N_2]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[61]

**99: 6-Chloro-*N*-methylpyridin-2-amine**




$C_6H_7ClN_2$
MW: 142.59
**99**

General procedure D was used to synthesize **99** from **99**-**Me** (8.10 mmol, 1.97 g), concentrated HCl (16.21 mmol, 0.59 g) and methylene chloride (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **99** was obtained as a deep yellow solid (6.41 mmol, 0.91 g, 79 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 2.91 (d, $^3J_{H,H}$ = 3.1 Hz, 3 H), 4.81 (br. s, 1 H), 6.26 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 6.58 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 1 H), 7.38 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H) ppm.

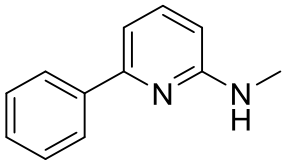
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 29.1 ($CH_3$), 103.5 (CH), 111.7 (CH), 139.7 (CH), 149.5 (C), 159.6 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3298, 2946, 1597, 1562, 1533, 1453, 1418, 1266, 1159, 1121, 1084, 976, 858, 772, 687, 605 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 142 (14) $[M]^+$, 112 (100) $[C_5H_3NCl]^+$, 77 (16) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[50]

**101: *N*-methyl-6-phenylpyridin-2-amine**



$C_{12}H_{12}N_2$
MW: 184.24
**101**

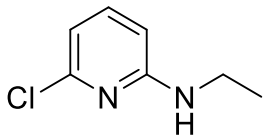
In a 100 mL Schlenk flask **99** (2.00 mmol, 0.29 g) and phenylboronic acid (3.20 mmol, 0.39 g) were mixed in dry diethyl ether (50.0 mL) and the mixture was degassed for 10 min by purging with argon. Afterwards, $Pd(dppf)Cl_2$ (0.16 mmol, 0.12 g) was added and the solution was heated to reflux until a sufficient conversion of **99** was observed via GC. The solvent was evaporated, the residue was added to saturated ammonium carbonate solution (10.0 mL) and finally extracted with methylene chloride (3 × 15.0 mL). The combined organic layers were washed with saturated sodium hydrogencarbonate solution (3 × 15.0 mL), with brine (3 × 15.0 mL) and dried with $MgSO_4$. The crude product was concentrated and finally purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 4:1) yielding **101** as a white solid (0.48 mmol, 0.09 g, 24 %).[50]

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.91 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.9 Hz, 3 H), 4.71 (br. s, 1 H), 6.26 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 6.58 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 1 H), 7.37 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 7.52 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 7.62 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 8.25 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 2 H) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 184 (9) $[M]^+$, 154 (100) $[C_{11}H_8N]^+$, 77 (8) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[50]

**102: 6-Chloro-*N*-ethylpyridin-2-amine**



$C_7H_9ClN_2$
MW: 156.61
**102**

General procedure D was used to synthesize **102** from **102-Et** (7.90 mmol, 2.03 g), concentrated HCl (15.80 mmol, 0.58 g) and methylene chloride (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **102** was obtained as a yellow oil (6.32 mmol, 0.99 g, 80 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.23 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 3 H), 3.27 (quin, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 2 H), 4.74 (br. s, 1 H), 6.24 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 6.55 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 1 H), 7.34 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H) ppm.

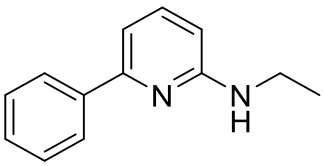
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 14.5 ($CH_3$), 36.8 ($CH_2$), 103.7 (CH), 111.5 (CH), 139.6 (CH), 149.5 (C), 158.7 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3284, 2973, 1598, 1564, 1437, 1158, 1123, 979, 851, 770 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 156 (6) $[M]^+$, 112 (100) $[C_5H_3NCl]^+$, 77 (13) $[C_5H_3N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[50]

**103: *N*-Ethyl-6-phenylpyridin-2-amine**



$C_{13}H_{14}N_2$
MW: 198.27
**103**

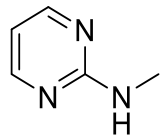
In a 100 mL Schlenk flask amine **102** (2.00 mmol, 0.31 g) and phenylboronic acid (3.20 mmol, 0.39 g) were mixed in dry diethyl ether (50.0 mL) and the mixture was degassed for 10 min by purging with argon. Afterwards,

$Pd(dppf)Cl_2$ (0.16 mmol, 0.12 g) was added and the solution was heated to reflux until a sufficient conversion of **102** was observed via GC. The solvent was evaporated, the residue was added to saturated ammonium carbonate solution (10.0 mL) and finally extracted with methylene chloride (3 × 15.0 mL). The combined organic layers were washed with saturated sodium hydrogencarbonate solution (3 × 15.0 mL), with brine (3 × 15.0 mL) and dried with $MgSO_4$. The crude product was concentrated and finally purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 4:1) yielding **102** as a pale yellow solid (0.38 mmol, 0.08 g, 19 %).[50]

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.24 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 3 H), 3.27 (q, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 4.69 (br. s, 1 H), 6.24 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 6.57 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 1 H), 7.35 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 7.45-7.65 (m, 3 H), 8.25 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 198 (6) $[M]^+$, 154 (100) $[C_{11}H_8N]^+$, 77 (10) $[C_5H_3N]^+$.

**104: *N*-Methylpyrimidin-2-amine**



$C_5H_7N_3$
MW: 109.13
**104**

General procedure D was used to synthesize **104** from **104**-**Me** (17.70 mmol, 3.70 g), concentrated HCl (35.41 mmol, 1.29 g) and methylene chloride (100.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 2:1) **104** was obtained as a colorless solid (5.74 mmol, 0.63 g, 32 %).

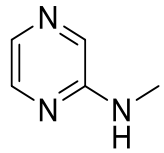
$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.95 (d, $^3J_{H,H}$ = 5.0 Hz, 3 H), 5.74 (br. s, 1 H), 6.47 (t, $^3J_{H,H}$ = 4.8 Hz, 1 H), 8.24 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.7 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.1 ($CH_3$), 114.8 (CH), 157.1 (CH), 161.2 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 109 (13) $[M]^+$, 79 (100) $[C_4H_3N_2]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[145]

**105: *N*-Methylpyrazin-2-amine**



$C_5H_7N_3$
MW: 109.13
**105**

General procedure D was used to synthesize **105** from **105**-**Me** (14.34 mmol, 3.00 g), concentrated HCl (28.61 mmol, 1.04 g) and methylene chloride (50.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 1:1) **105** was obtained as a black-yellow oil (5.70 mmol, 0.62 g, 40 %).

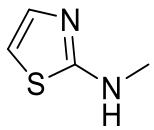
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 3.40 (s, 3 H), 4.79 (br. s, 1 H), 8.20 (d, $^3J_{H,H}$ = 2.6 Hz, 1 H), 8.29 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.1 Hz, 1 H), 9.10 (s, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 21.9 ($CH_3$), 138.5 (CH), 141.0 (CH), 141.2 (CH), 151.5 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 109 (6) $[M]^+$, 79 (100) $[C_4H_3N_2]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[50]

**109: *N*-Methylthiazol-2-amine**



$C_4H_6N_2S$
MW: 114.17
**109**

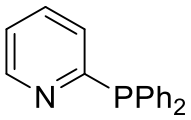
General procedure D was used to synthesize **109** from **109**-**Me** (30.30 mmol, 6.49 g), concentrated HCl (60.59 mmol, 2.21 g) and methylene chloride (150.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 5:1) **109** was obtained as a deep yellow oil (28.79 mmol, 3.29 g, 95 %).

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.98 (s, 3 H), 5.93 (br. s, 1 H) 6.50 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 3.6 Hz, 1 H), 7.14 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 3.6 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 32.2 ($CH_3$), 106.3 (CH), 139.2 (CH), 171.1 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 114 (9) $[M]^+$, 84 (100) $[C_3H_2NS]^+$.

**114-P: 2-(Diphenylphosphanyl)pyridine**




$C_{17}H_{14}NP$
MW: 263.28
**114-P**

Under an inert atmosphere of argon 2-bromopyridine (**73**, 20.00 mmol, 3.16 g) was stirred in dry methylene chloride (150.0 mL) and cooled to −78 °C. *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 22.00 mmol, 8.8 mL) was added dropwise via syringe and the resulting red solution was stirred for further 30 min at this temperature. Over the period of 10 min freshly distilled chloro(diphenyl)phosphane (22.00 mmol, 4.85 g) was added and the brown slurry was allowed to warm to room temperature. After quenching with $H_2O$ (50.0 mL) the layers were separated, the aqueous one was extracted with methylene chloride (3 × 20.0 mL) and the combined organic layers were dried with $MgSO_4$. After evaporating the solvent the residue was taken up in methylene chloride (10.0 mL) and after a short filtration chromatography ($SiO_2$, methylene chloride) the crude product was purified by crystallization from PE/diethyl ether (3:1). **114-P** was obtained as a colorless solid (12.24 mmol, 3.22 g, 61 %).

$^{1}$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 25 °C): $\delta$ = 7.06 (dd, $^{3}J_{H,H}$ = 7.8 Hz, $^{4}J_{H,P}$ = 1 Hz, 1 H), 7.29-7.34 (m, 5 H), 7.38-7.44 (m, 6 H), 7.70-7.74 (m, 1 H), 8.67 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 4.5 Hz, 1 H) ppm.

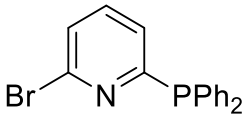
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, DMSO-$d_6$, 25 °C): $\delta$ = 122.7 (CH), 127.6 (d, $^{2}J_{C,P}$ = 17.9 Hz, CH), 128.8 (d, $^{3}J_{C,P}$ = 7.2 Hz, CH), 129.2 (CH), 133.8 (d, $^{2}J_{C,P}$ =

19.8 Hz, CH), 136.0 (d, $^{3}J_{C,P}$ = 10.8 Hz, CH), 136.3 (d, $^{1}J_{C,P}$ = 2.3 Hz, C), 150.2 (d, $^{3}J_{C,P}$ = 12.1 Hz, CH), 162.8 (d, $^{1}J_{C,P}$ = 4.4 Hz, C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) =262 (100) $[M-H]^+$, 185 (83) $[C_{12}H_{10}P]^+$, 78 (22) $[C_5H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[146]

**114-Hal: 2-Bromo-6-(diphenylphosphanyl)pyridine**




$C_{17}H_{13}BrNP$
MW: 342.18
**114-Hal**

Under an inert atmosphere of argon 2,6-dibromopyridine (**96**, 20.00 mmol, 4.74 g) was stirred in dry methylene chloride (120.0 mL) and cooled to −78 °C. *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 22.00 mmol, 8.8 mL) was added dropwise via syringe and the resulting red solution was stirred for further 30 min at this temperature. Over the period of 10 min freshly distilled chloro(diphenyl)phosphane (22.00 mmol, 4.85 g) was added and the solution was allowed to warm to room temperature. After quenching with $H_2O$ (50.0 mL) the layers were separated and the aqueous one was extracted with methylene chloride (3 × 20.0 mL) and the combined organic layers were dried with $MgSO_4$. After evaporating the solvent the residue was taken up in methylene chloride (10.0 mL) and after a short filtration chromatography ($SiO_2$, methylene chloride) the crude product was purified by crystallization from PE/diethyl ether (3:1). **114-Hal** was obtained as a deep yellow solid (8.60 mmol, 2.94 g, 43 %).

$^{1}$H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$, 25 °C): $\delta$ = 7.03 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 1 H), 7.30-7.36 (m, 4 H), 7.40-7.47 (m, 6 H), 7.58 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H), 7.69 (td, $^{3}J_{H,H}$ = 7.8 Hz, $^{4}J_{H,P}$ = 1.9 Hz, 1 H) ppm.

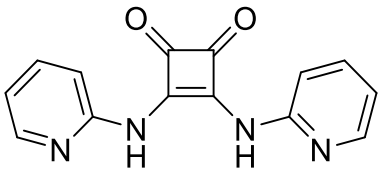
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, DMSO-d$_6$, 25 °C): $\delta$ = 126.9 (CH), 127.1 (CH), 129.0 (d, $^{3}J_{C,P}$ = 7.4 Hz, CH), 129.6 (CH), 133.8 (d, $^{2}J_{C,P}$ = 20.1 Hz, CH),

135.0 (d, $^{1}J_{C,P}$ = 10.4 Hz, C), 139.6 (CH), 142.1 (d, $^{1}J_{c,P}$ = 11.9 Hz, C), 165.1 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 341 (11) $[M]^+$, 262 (100) $[C_{17}H_{13}NP]$, 185 (100) $[C_{12}H_{10}P]^+$, 78 (22) $[C_5H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[147]

**118: 3,4-Bis(pyridine-2-ylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione**



$C_{14}H_{10}N_4O_2$
MW: 266.26
**118**

In a Schlenk flask 3,4-diethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (**117**, 20.00 mmol, 3.40 g) and zinc trifluoromethanesulfonate (4.00 mmol, 1.45 g) were stirred in a mixture of dry toluene/dry DMF (19:1, 10.0 mL). After adding 2-aminopyridine (**64**-**E**, 42.00 mmol, 3.95 g), the reaction mixture was heated to 100 °C and stirred for 12 h at this temperature. While cooling to room temperature a yellow solid precipitated and was isolated by decanting the solvent. The precipitate was washed with methanol (5 × 15.0 mL). The product was dried in vacuo yielding **118** as a yellow solid (17.18 mmol, 4.575 g, 86 %).[75]

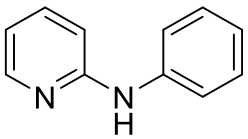
$^{1}$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$, 25 °C): $\delta$ = 7.11 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 5.1 Hz, 2 H), 7.67 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 7.86 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 8.26-8.38 (m, 2 H), 11.58 (br. s, 2 H) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3460, 3248, 3197, 3114, 3047, 1800, 1688, 1611, 1567, 1479, 1368, 1311, 1145, 769 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 266 (19) $[M]^+$, 93 (100) $[C_5H_5N_2]^+$, 80 (12) $[C_4O_2]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[75]

**68: *N*-Phenylpyridin-2-amine**



$C_{11}H_{10}N_2$
MW: 170.22
**68**

In a Schlenk flask equipped with a rubber septum and magnetic stirring bar $Pd_2(dba)_3$ (0.40 mmol, 0.37 g), 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium chloride (IPr·HCl, 0.80 mmol, 0.34 g) and NaO*t*Bu (30.62 mmol, 2.94 g) were mixed in dry 1,4-dioxane (150.0 mL). Then, 2-bromopyridine (**73**, 20.00 mmol, 3.16 g) and aniline (**58**, 24.00 mmol, 2.24 g) were added and the resulting slurry was heated to 105 °C for 12 h. After cooling to room temperature the reaction mixture was quenched with $H_2O$ (20.0 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (5 × 20.0 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 × 20.0 mL) and finally dried with $MgSO_4$. The crude product was purified by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 10:1 → PE/EtOAc, 5:1 → PE/EtOAc, 2:1 → PE/EtOAc, 1:1 → EtOAc). **68** was obtained as a colorless solid (19.44 mmol, 3.31 g, 97 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 6.57 (br. s, 1 H), 6.73 (td, $^3J_{H,H}$ = 6.1 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.9 Hz, 1 H), 6.88 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 1 H), 6.99-7.10 (m, 1 H), 7.29-7.37 (td, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.4 Hz, 1 H), 8.21 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.7 Hz, 1 H) ppm.

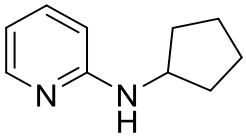
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 108.2 (CH), 115.0 (CH), 120.4 (CH), 122.8 (CH), 129.3 (CH), 137.6 (CH), 140.5 (C), 148.4 (CH), 156.1 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3449, 3225, 3083, 1601, 1591, 1574, 1467, 1441, 1325, 778, 769, 669 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 170 (18) $[M]^+$, 93 (100) $[C_5H_5N_2]^+$, 78 (22) $[C_5H_4N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[161]

**119: *N*-Cyclopentylpyridin-2-amine**



$C_{10}H_{14}N_2$
MW: 162.24
**119**

General procedure F was used to synthesize **119** from 2-bromopyridine (**73**, 5.00 mmol, 0.79 g), cyclopentylamine (**119**-**Amin**, 6.00 mmol, 0.51 g), $Pd(OAc)_2$ (0.20 mmol, 45 mg), dppp (0.20 mmol, 83 mg), NaO*t*Bu (7.00 mmol, 0.67 g) and dry toluene (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 5:4) **119** was obtained as a beige solid (4.10 mmol, 0.67 g, 82 %).

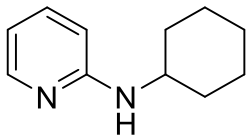
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.44-1.53 (m, 2 H), 1.58-1.68 (m, 2 H), 1.69-1.80 (m, 2 H), 2.04 (sext, $^3J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 2 H), 3.97 (sext, $^3J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 1 H), 4.63 (br. s, 1 H), 6.39 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 6.54 (td, $^3J_{H,H}$ = 6.1 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.2 Hz, 1 H), 7.42 (td, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.9 Hz, 1 H), 8.06 (dd, $^3J_{H,H}$ = 4.9 Hz, $^4J_{H,H}$ = 0.9 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 23.8 ($CH_2$), 33.4 ($CH_2$), 53.4 (CH), 106.5 (CH), 112.5 (CH), 137.5 (CH), 148.0 (CH), 158.5 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3267, 3147, 3093, 3024, 2955, 2864, 1612, 1577, 1524, 1489, 1418, 1356, 1289, 1247, 1153, 983, 859, 768, 732, 590 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 162 (4) $[M]^+$, 93 (100) $[C_5H_5N_2]^+$, 78 (6) $[C_5H_4N]^+$.

**120: *N*-Cyclohexylpyridin-2-amine**



$C_{11}H_{16}N_2$
MW: 176.26
**120**

General procedure F was used to synthesize **120** from 2-bromopyridine (**73**, 5.00 mmol, 0.79 g), cyclohexylamine (**120**-**Amin**, 6.00 mmol, 0.60 g), $Pd(OAc)_2$ (0.20 mmol, 45 mg), dppp (0.20 mmol, 83 mg), NaO*t*Bu (7.00 mmol, 0.67 g) and dry toluene (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 5:4) **120** was obtained as a colorless solid (4.80 mmol, 0.85 g, 96 %).

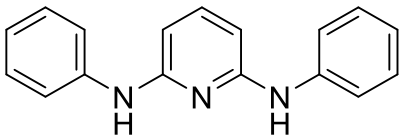
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.22 (quin, $^3J_{H,H}$ = 12.1 Hz, 3 H), 1.40 (q, $^3J_{H,H}$ = 12.3 Hz, 2 H), 1.63 (d, $^3J_{H,H}$ = 12.7 Hz, 1 H), 1.76 (d, $^3J_{H,H}$ = 13.3 Hz, 2 H), 2.03 (d, $^3J_{H,H}$ = 11.7 Hz, 2 H), 3.45-3.58 (m, 1 H), 4.50 (br. s, 1 H), 6.36 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 6.52 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.1 Hz, 1 H), 7.39 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1 H), 8.05 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.8 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 24.9 ($CH_2$), 25.8 ($CH_2$), 33.3 ($CH_2$), 50.2 (CH), 106.7 (CH), 112.3 (CH), 137.4 (CH), 148.0 (CH), 158.0 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3264, 3091, 3021, 2924, 2852, 1609, 1573, 1520, 1487, 1417, 1346, 1286, 1250, 1152, 1116, 974, 766, 731 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 176 (7) $[M]^+$, 93 (100) $[C_5H_5N_2]^+$, 78 (9) $[C_5H_4N]^+$.

**122: $N^2$,$N^6$-Diphenylpyridine-2,6-diamine**



$C_{17}H_{15}N_3$
MW: 261.33
**122**

General procedure F was used to synthesize **122** from 2,6-dibromopyridine (**96**, 65.00 mmol, 15.40 g), aniline (**58**, 156.00 mmol, 14.53), $Pd_2(dba)_3$ (2.60 mmol, 2.38 g), dppp (5.20 mmol, 2.15 g), NaO*t*Bu (182.0 mmol, 17.49 g) and dry toluene (130.0 mL). The obtained brown oil was taken up in light petroleum (2 L) from which the product **122** crystallized. Filtration gave the product **122** as a light yellow solid (49.75 mmol, 13.00 g, 77 %).

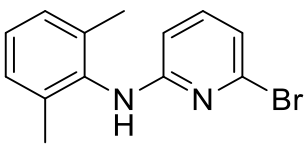
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 6.34 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H), 6.48 (br. s, 2 H), 7.04 (tt, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.8 Hz, 2 H), 7.29-7.38 (m, 9 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 98.8 (CH), 120.3 (CH), 122.4 (CH), 129.1 (CH), 139.4 (CH), 140.6 (C), 155.0 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3400, 3253, 3039, 1589, 1577, 1504, 1443, 1379, 1304, 1223, 1159, 1101, 1075, 1031, 972, 913, 828, 780, 749, 689 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 261 (6) $[M]^+$, 169 (100) $[C_{11}H_9N_2]^+$, 92 (14) $[C_6H_6N]^+$.

**128: 6-Bromo-*N*-(2,6-dimethylphenyl)pyridin-2-amine**



$C_{13}H_{13}BrN_2$
MW: 277.17
**128**

General procedure E was used to synthesize **128** from 2,6-dibromopyridine (**96**, 10.00 mmol, 2.37 g), 2,6-dimethylaniline (**123**, 21.00 mmol, 2.55 g), $K[N(SiMe_3)_2]$ (28.00 mmol, 5.59 g) and dry 1,4-dioxane (20.0 mL). After flash

chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 60:1) **128** was obtained as a colorless solid (8.42 mmol, 2.34 g, 84 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.22 (s, 6 H), 5.89 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 6.39 (br. s, 1 H), 6.81 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 1 H), 7.10-7.16 (m, 3 H), 7.21 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H) ppm.

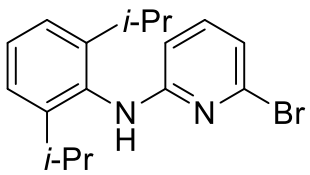
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 18.3 ($CH_3$), 103.8 (CH), 116.7 (CH), 127.4 (CH), 128.7 (CH), 135.2 (C), 136.8 (C), 140.1 (CH), 157.8 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3483, 3473, 3443, 3421, 3406, 3395, 3385, 3375, 3363, 3333, 1697, 1647, 1637, 1558, 1542, 1508, 1429, 1398, 1385, 768 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 277 (22) $[M]^+$, 261 (52) $[C_{12}H_{10}N_2Br]^+$, 197 (100) $[C_{13}H_{13}N_2]^+$, 91 (51) $[C_7H_7]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[79]

**129: 6-Bromo-*N*-(2,6-diisopropylphenyl)pyridin-2-amine**




$C_{17}H_{21}BrN_2$
MW: 333.27
**129**

General procedure E was used to synthesize **129** from 2,6-dibromopyridine (**96**, 100.00 mmol, 23.69 g), 2,6-diisopropylaniline (**124**, 110.00 mmol, 19.50 g), K[$N(SiMe_3)_2$] (280.00 mmol, 55.85 g) and dry 1,4-dioxane (200.0 mL). After vacuum distillation the resulting solid was recrystallized from heptane and **129** was obtained as a light yellow solid (74.89 mmol, 24.96 g, 75 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.14 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 12 H), 3.16 (sept, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 2 H), 5.86 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 6.16 (br. s, 1 H), 6.78 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 1 H), 7.17 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 7.34 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 1 H) ppm.

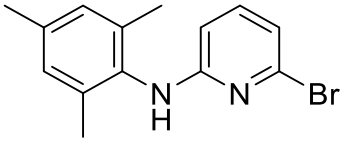
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 23.7 (CH), 28.3 ($CH_3$), 103.7 (CH), 116.5 (CH), 124.1 (CH), 128.5 (CH), 132.4 (C), 139.8 (CH), 140.3 (C), 147.8 (C), 159.4 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3218, 3061, 2965, 2925, 2867, 1600, 1557, 1507, 1428, 1254, 1157, 979, 806, 773 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 333 (11) $[M]^+$, 253 (100) $[C_{17}H_{21}N_2]^+$, 189 (20) $[C_{13}H_{19}N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[79]

**130: 6-Bromo-*N*-mesitylpyridin-2-amine**




$C_{14}H_{15}BrN_2$
MW: 291.19
**130**

General procedure E was used to synthesize **130** from 2,6-dibromopyridine (**96**, 50.00 mmol, 11.85 g), 2,4,6-trimethylaniline (**127**, 105.00 mmol, 14.20 g), K[$N(SiMe_3)_2$] (140.00 mmol, 27.93 g) and dry 1,4-dioxane (200.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/$Et_2O$, 30:1) **130** was obtained as a yellow solid (34.54 mmol, 10.06 g, 69 %).

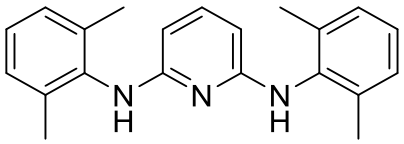
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.17 (s, 6 H), 2.30 (s, 3 H), 5.87 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 6.23 (br. s, 1 H), 6.77 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 1 H), 6.95 (s, 2 H), 7.18 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 18.2 ($CH_3$), 20.9 ($CH_3$), 103.6 (CH), 116.4 (CH), 129.3 (CH), 132.7 (C), 136.6 (C), 137.0 (C), 139.9 (CH), 140.1 (C), 158.1 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3219, 2950, 2915, 1592, 1556, 1507, 1431, 1378, 1335, 1258, 1226, 1160, 1123, 1073, 1034, 979, 899, 855, 766, 622 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 291 (9) $[M]^+$, 211 (100) $[C_{14}H_{15}N_2]^+$, 134 (11) $[C_9H_{12}N]^+$.

**125: $N^2$,$N^6$-Bis(2,6-dimethylphenyl)pyridine-2,6-diamine**



$C_{21}H_{23}N_3$
MW: 317.44
**125**

General procedure F was used to synthesize **125** from **128** (7.66 mmol, 2.12 g), 2,6-dimethylaniline (**123**, 7.70 mmol, 0.93 g), $Pd_2(dba)_3$ (0.46 mmol, 0.42 g), dppp (0.92 mmol, 0.38 g), NaO*t*Bu (21.60 mmol, 2.08 g) and dry toluene (40.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 60:1) **125** was obtained as a colorless solid (5.48 mmol, 1.74 g, 72 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.27 (s, 12 H), 5.37 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H), 6.00 (br. s, 2 H), 7.06-7.14 (m, 7 H) ppm.

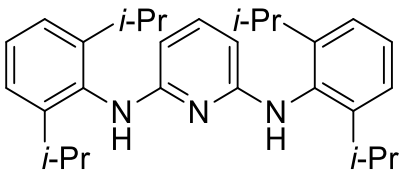
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 18.5 ($CH_3$), 95.2 (CH), 126.6 (CH), 128.4 (CH), 136.5 (C), 136.8 (C), 156.5 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 317 (100) $[M]^+$, 171 (24) $[C_{11}H_{11}N_2]^+$, 147 (71) $[C_{10}H_{13}N]^+$, 120 (28) $[C_8H_{10}N]^+$, 77 (46).

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for $C_{21}H_{24}N_3$ 318.1970 ($[M+H]^+$), found 318.1966.

The spectral data are in agreement with literature data.[79]

**126: $N^2$,$N^6$-Bis(2,6-diisopropylphenyl)pyridine-2,6-diamine**



$C_{29}H_{39}N_3$
MW: 429.65
**126**

General procedure F was used to synthesize **126** from **129** (5.00 mmol, 1.67 g), 2,6-diisopropylaniline (**124**, 5.00 mmol, 0.89 g), $Pd_2(dba)_3$

(0.06 mmol, 55 mg), dppp (0.15 mmol, 62 mg), NaO*t*Bu (1.50 mmol, 0.14 g) and dry toluene (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 60:1) **126** was obtained as a colorless solid (3.20 mmol, 1.38 g, 64 %).

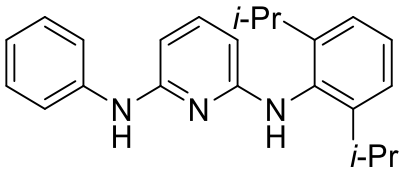
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.17 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 24 H), 3.29 (sept, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 4 H), 5.33 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H), 5.82 (br. s, 2 H), 7.03 (t, $^3J_{H,H}$= 7.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 4 H), 7.31 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 23.9 (CH), 28.3 ($CH_3$), 95.4 (CH), 123.8 (CH), 127.7 (CH), 134.0 (C), 139.2 (CH), 147.9 (C), 158.5 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3408, 3208, 3059, 2962, 2867, 1581, 1459, 1328, 1150, 1056, 790, 774, 626 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 429 (17) $[M]^+$, 253 (100) $[C_{17}H_{21}N_2]^+$, 189 (22) $[C_{13}H_{19}N]^+$.

**131: $N^2$-(2,6-Diisopropylphenyl)-$N^6$-phenylpyridine-2,6-diamine**




$C_{23}H_{27}N_3$
MW: 345.49
**131**

General procedure F was used to synthesize **131** from **129** (30.00 mmol, 10.00 g), aniline (**58**, 33.00 mmol, 3.07 g), $Pd_2(dba)_3$ (1.20 mmol, 1.10 g), dppp (2.40 mmol, 0.99 mg), NaO*t*Bu (84.00 mmol, 8.07 g) and dry toluene (125.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAC, 12:1) **131** was obtained as a light yellow solid (27.32 mmol, 9.44 g, 91 %).

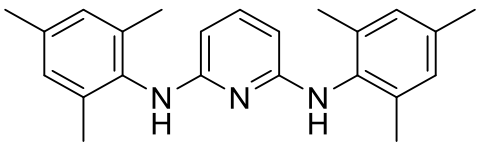
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.09 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 12 H), 3.19 (sept, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 2 H), 5.99 (br. s, 1 H), 6.17 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 6.22 (br. s, 1 H), 6.94 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1 H), 7.12 (t, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H), 7.16 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 7.17-7.28 (m, 5 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 24.0 (CH), 28.3 ($CH_3$), 96.7 (CH), 97.1 (CH), 120.1 (CH), 122.3 (CH), 123.8 (CH), 127.9 (CH), 129.1 (CH), 133.6 (C), 139.4 (CH), 140.8 (C), 148.0 (C), 154.9 (C), 158.5 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3414, 3052, 2932, 2813, 1605, 1509, 1474, 1320, 1265, 1180, 1152, 1073, 991, 869, 751, 693 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 345 (3) $[M]^+$, 253 (100) $[C_{17}H_{21}N_2]^+$, 176 (73) $[C_{12}H_{18}N]^+$, 156 (76) $[C_{10}H_8N_2]^+$, 92 (16) $[C_6H_6N]^+$.

**132: $N^2$,$N^6$-Dimesitylpyridine-2,6-diamine**



$C_{23}H_{27}N_3$
MW: 345.49
**132**

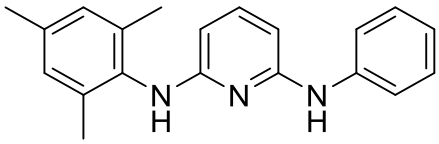
General procedure F was used to synthesize **132** from **130** (18.89 mmol, 5.50 g), 2,4,6-trimethylaniline (**127**, 20.80 mmol, 2.81 g), $Pd_2(dba)_3$ (0.80 mmol, 0.73 g), dppp (1.50 mmol, 0.62 mg), NaO*t*Bu (53.00 mmol, 5.09 g) and dry toluene (200.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 60:1) **132** was obtained as a colorless solid (7.23 mmol, 2.50 g, 38 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.22 (s, 12 H), 2.30 (s, 6 H), 5.34 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H), 5.88 (br. s, 2 H), 6.94 (s, 4 H), 7.07 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 18.4 ($CH_3$), 20.9 ($CH_3$), 94.9 (CH), 129.1 (CH), 134.0 (C), 136.2 (C), 136.6 (C), 139.7 (CH), 157.0 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 345 (2) $[M]^+$, 211 (100) $[C_{14}H_{15}N_2]^+$, 134 (8) $[C_9H_{12}N]^+$.

**133: $N^2$-Mesityl-$N^6$-phenylpyridine-2,6-diamine**



$C_{20}H_{21}N_3$
MW: 303.41
**133**

General procedure F was used to synthesize **133** from **130** (18.89 mmol, 5.50 g), aniline (**58**, 20.80 mmol, 1.94 g), $Pd_2(dba)_3$ (0.80 mmol, 0.73 g), dppp (1.50 mmol, 0.62 mg), NaO*t*Bu (53.00 mmol, 5.09 g) and dry toluene (200.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 60:1) **133** was obtained as a colorless solid (13.04 mmol, 3.96 g, 69 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 2.13 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 5.40 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H), 6.02 (br. s, 1 H), 6.17 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 6.30 (br. s, 1 H), 6.86 (br. s, 2 H), 6.92 (tt, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.6 Hz, 1 H), 7.13 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 7.15-7.23 (m, 4 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 18.3 ($CH_3$), 20.9 ($CH_3$), 96.4 (CH), 97.1 (CH), 120.1 (CH), 122.2 (CH), 129.1 (CH), 129.1 (CH), 133.9 (C), 136.3 (C), 136.7 (C), 139.5 (CH), 140.8 (C), 154.9 (C), 157.2 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 303 (5) $[M]^+$, 211 (100) $[C_{14}H_{15}N_2]^+$, 169 (81) $[C_{11}H_9N_2]^+$, 134 (11) $[C_9H_{12}N]^+$, 92 (8) $[C_6H_6N]^+$.

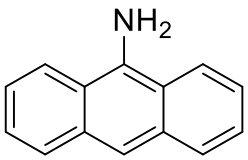
## 8.3 Synthesis of Formamidines

### 8.3.1 General Procedure

**Synthesis of Formamidines – General Procedure G**:[84b] In a round-bottom flask amine (20.0 mmol), triethylorthoformate (10.0 mmol) and glacial acetic acid were mixed and stirred at the temperature and time mentioned. Then, the resulting solid was filtered off, washed with the appropiate solvent and finally dried in vacuo.

### 8.3.2 Synthesis of Starting Material

**138: 9-Anthracenamine**



$C_{14}H_{11}N$
MW: 193.25
**138**

9-Nitroanthracene (**137**, 10.00 mmol, 2.23 g) was suspended in glacial acetic acid (45.0 mL) and was heated to 80 °C for 1.5 h. Via dropping funnel tin(II)chloride (50.00 mmol, 9.48 g) in concentrated hydrogen chloride (34.0 mL) was added at 80 °C over a period of 10 min. The reaction mixture was stirred at 80 °C for further 30 min. The resulting precipitate was filtered off before washing with concentrated HCl (5 × 10.0 mL). After stirring the solid in an aqueous solution of sodium hydroxide (5 %, 25.0 mL) for 15 min, it was filtered off and washed with $H_2O$ until the filtrate was neutral. The mustard yellow filter cake was then dried at 50 °C in vacuo for 6 h. **138** was obtained as a deep yellow solid (6.40 mmol, 1.24 g, 64 %) and used without further purification.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 4.89 (br. s, 2 H), 7.35-7.50 (m, 4 H), 7.88 (br. s, 1 H), 7.94 (d, $^3J_{H,H}$ = 9.0 Hz, 2 H), 7.97 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 117.5 (CH), 121.0 (CH), 123.8 (C), 125.2 (C), 128.9 (C), 131.6 (CH), 132.1 (CH), 133.6 (CH), 140.0 (C) ppm.

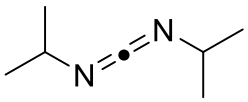
IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3368, 3053, 1623, 1559, 1428, 1366, 1311, 1222, 1187, 933, 860, 813, 792, 720, 706, 681, 620 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 193 (28) $[M]^+$, 177 (100) $[C_{14}H_9]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[84b]

### 8.3.3 Synthesis of Formamidines

**135: Diisopropylmethanediimine**

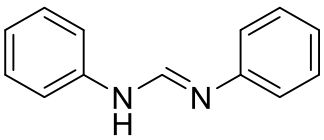


$C_7H_{14}N_2$
MW: 126.20
**135**

1,3-Diisopropylthiourea (**134**, 19.30 mmol, 3.09 g) was stirred in EtOAc (200.0 mL) and cooled to 0 °C. First, triethylamine (38.60 mmol, 3.91 g) was added and then (hydroxyl(tosyloxy)iodo)benzene (HTIB, Koser's reagent, 23.20 mmol, 9.10 g) was added in portions over a period of 30 min. The reaction mixture was stirred overnight, the resulting precipitate was filtered off and the solvent was evaporated under vaccum.[81]

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) $\delta$ = 1.14-1.33 (m, 12 H), 3.38-3.60 (m, 2 H) ppm.

**144: (*E*)-*N*,*N*'-Diphenylformimidamide**



$C_{13}H_{12}N_2$
MW: 196.25
**144**

General procedure G was used to synthesize **144** from aniline (**58**, 0.20 mol, 18.63 g), triethylorthoformate (0.10 mol, 14.82 g) and glacial acetic acid (5.00 mmol, 0.30 g). The mixture was stirred overnight at 140 °C and the resulting solid was washed with *n*-pentane affording **144** as pale yellow solid (82.98 mmol, 16.28 g, 83 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 7.04 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 4 H), 7.08 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 2 H), 7.30 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 4 H), 8.21 (s, 1 H) ppm.

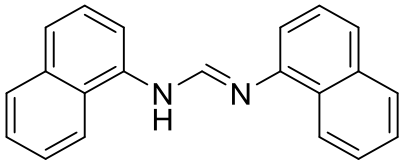
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 119.0 ($CH_3$), 123.3 (CH), 129.4 (CH), 145.2 (C), 149.1 (CH) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3442, 3050, 2915, 1677, 1582, 1488, 1318, 1209, 1170, 1076, 986, 900, 754, 694, 592 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 196 (13) $[M]^+$, 119 (3) $[C_7H_7N_2]^+$, 104 (10) $[C_7H_6N]^+$, 93 (100) $[C_6H_7N]^+$, 77 (45) $[C_6H_5]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[84b]

**145: (*E*)-*N*,*N*'-Di(naphthalen-1-yl)formimidamide**



$C_{21}H_{16}N_2$
MW: 296.37
**145**

1-Naphthylamine (**139**, 30.00 mmol, 4.30 g) and triethylorthoformate (15.05 mmol, 2.23 g) were mixed in a 250 mL round-bottom flask and the mixture was heated to 140 °C overnight. After heating to 160 °C for further 60 min, the reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the coulourless solid was triturated in a mortar, washed with *n*-heptane (5 × 10.0 mL) and finally dried in vacuo to yield the product as a light purple solid (14.41 mmol, 4.27 g, 96%).

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 25 °C): $\delta$ = 7.41-7.59 (m, 6 H), 7.64 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H), 7.91 (br. s, 2 H), 8.28 (br. s, 1 H), 8.34-8.43 (m, 2 H), 8.61 (br. s, 2 H), 10.10 (br. s, 1 H) ppm.

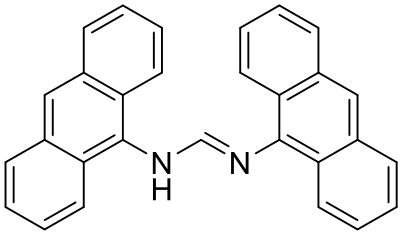
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, DMSO-$d_6$, 25 °C): $\delta$ = 114.9 (CH), 122.9 (CH), 126.1 (CH), 126.7 (CH), 133.8 (C), 150.0 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3105, 3083, 3045, 2961, 2841, 1657, 1591, 1484, 1468, 1350, 1289, 1190, 1169, 1118, 1019, 985, 749, 580 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 296 (17) $[M]^+$, 143 (100) $[C_{10}H_9N]^+$, 127 (12) $[C_{10}H_7]^+$, 77 (9) $[C_6H_5]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[84b]

**146: (*E*)-*N*,*N*'-Di(anthracen-9-yl)formimidamide**



$C_{29}H_{20}N_2$
MW: 396.49
**146**

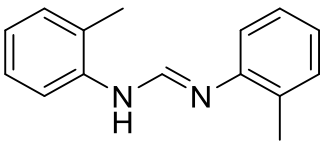
To a suspension of 9-anthraceneamine (**138**, 10.35 mmol, 2.00 g) in *p*-xylene (10.0 mL) triethylorthoformate (5.20 mmol, 0.77 g) and glacial acetic acid (2.60 mmol, 0.16 g) were added. Then, the flask was equipped with a distillation apparatus and the mixture was heated at 160 °C until all volatiles were distilled off. The residue was recrystallized from toluene. The product was obtained as a yellow wool-like solid (2.19 mmol, 0.87 g, 42 %).

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 7.19-7.59 (m, 14 H), 7.65-8.17 (m, 4 H), 8.44-8.78 (m, 2 H) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 396 (3) $[M]^+$, 204 (7) $[C_5H_{10}N]^+$, 193 (100) $[C_{14}H_{11}N]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[84b]

**147: (*E*)-*N*,*N*'-Di-*o*-tolylformimidamide**



$C_{15}H_{16}N_2$
MW: 224.31
**147**

General procedure G was used to synthesize **147** from *o*-toluidine (**140**, 30.00 mmol, 3.22 g), triethylorthoformate (15.00 mmol, 2.22 g) and glacial acetic acid (0.75 mmol, 0.05 g). The mixture was stirred overnight at 140 °C and the residue was washed with *n*-heptane. **147** was obtained as a colorless solid (13.22 mmol, 2.97 g, 88 %).

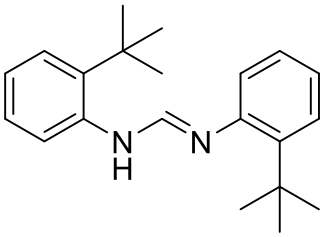
$^{1}$H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$, 25 °C): $\delta$ = 2.26 (s, 6 H), 6.94 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H), 7.09-7.19 (m, 4 H), 7.89 (s, 2 H), 8.86 (br. s, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, DMSO-d$_6$, 25 °C): $\delta$ = 18.0 ($CH_3$), 118.9 (C), 122.6 (CH), 126.6 (CH), 130.1 (CH), 148.1 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3020, 2942, 2867, 1663, 1593, 1489, 1307, 1223, 1189, 1110, 1000, 783, 751, 615 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 224 (12) $[M]^+$, 107 (100) $[C_7H_9N]^+$, 91 (19) $[C_7H_7]^+$, 77 (10) $[C_6H_5]^+$.

**148: (*E*)-*N*,*N*'-Bis(2-(*tert*-butyl)phenyl)formimidamide**




$C_{21}H_{28}N_2$
MW: 308.47
**148**

2-*tert*-Butylaniline (**141**, 30.00 mmol, 4.48 g), glacial acetic acid (0.75 mmol, 45 mg) and triethylorthoformate (15.00 mmol, 2.22 g) were mixed in a round-bottom flask and heated to 140 °C for 2.5 h and then to 160 °C for 1.5 h. After cooling to room temperature, the residue was taken up in *n*-heptane (20.0 mL). As soon as a solid precipitated, it was filtered through a glassfrit, washed with cold *n*-heptane (5 × 10.0 mL) and dried in vacuo to give the product **148** as colorless crystals (13.37 mmol, 4.12 g, 89 %).

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.49 (s, 18 H), 6.95 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 2 H), 7.08 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 7.19 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H), 7.39 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H), 7.83 (s, 1 H) ppm.

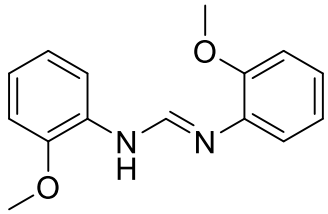
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 30.5 ($CH_3$), 35.1 (C), 121.5 (CH), 123.9 (CH), 126.5 (CH), 127.1 (CH), 141.2 (C), 143.7 (C), 147.8 (CH) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3016, 2989, 2953, 2911, 2863, 1656, 1581, 1569, 1479, 1439, 1285, 1191, 1052, 994, 748, 586 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 308 (7) $[M]^+$, 160 (100) $[C_{11}H_{14}N]^+$, 149 (58) $[C_{10}H_{15}N]^+$, 91 (13) $[C_7H_7]^+$, 77 (8) $[C_6H_5]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[84b]

**149: (*E*)-*N*,*N*'-Bis(2-methoxyphenyl)formimidamide**




$C_{15}H_{16}N_2O_2$
MW: 256.31
**149**

*o*-Anisidine (**142**, 60.00 mmol, 7.39 g), triethylorthoformate (30.00 mmol, 4.45 g) and glacial acetic acid (1.50 mmol, 90 mg) were mixed and heated to 140 °C overnight. After cooling to room temperature the solid was triturated with *n*-heptane and washed with *n*-heptane (5 × 10.0 mL) as well as with diethyl ether (5 × 10.0 mL). The crude product was then recrystallized from a mixture of acetone and MTBE (1:1). The colorless solid was dried in vacuo and **149** was obtained as a colorless powder (25.19 mmol, 6.45 g, 84 %).

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 3.88 (s, 6 H), 6.88-6.95 (m, 4 H), 7.04 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 7.12 (br. s, 2 H), 8.27 (s, 1 H) ppm.

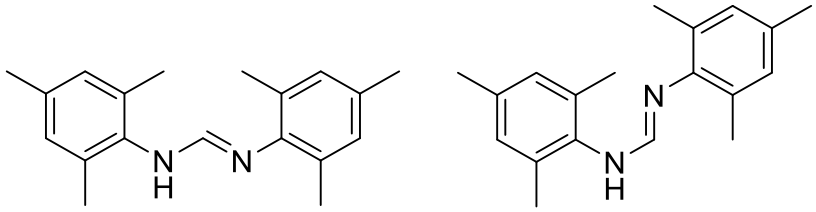
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 55.7 ($CH_3$), 111.0 (CH), 117.0 (CH), 121.1 (CH), 123.4 (CH), 134.6 (C), 147.3 (CH), 150.0 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3098, 2954, 2831, 1650, 1585, 1492, 1461, 1341, 1293, 1199, 1171, 1112, 1021, 998, 741, 591 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 256 (34) $[M]^+$, 123 (100) $[C_7H_9NO]^+$, 92 (12) $[C_7H_8]^+$, 77 (22) $[C_6H_5]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[147]

**150 and 150‘: (*E*)- and (*Z*)-*N*,*N*’-Dimesitylformimidamide**




**150** **150'**

$C_{19}H_{24}N_2$
MW: 280.41

General procedure G was used to synthesize **150** and **150’** from 2,4,6-trimethylaniline (**127**, 0.20 mol, 27.04 g), triethylorthoformate (0.10 mol, 14.82 g) and glacial acetic acid (5.00 mmol, 0.30 g). The mixture was stirred at 140 °C for 3 h, then at 160 °C for 30 min and the resulting solid was washed with *n*-pentane affording a mixture of the rotational isomers **150** and **150’** as yellow solid (85.21 mmol, 23.89 g, 85 %, ratio of isomers according to $^1$H NMR spectrum: **150**/**150’** = 63:37).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS, mixture of isomers) signals of major isomer **150**: $\delta$ = 2.20 (s, 6 H), 2.23 (s, 12 H), 5.49 (d, $^3J_{H,H}$ = 11.3 Hz, 1 H), 6.86 (s, 4 H), 7.19 (d, $^3J_{H,H}$ = 11.6 Hz, 1 H) ppm; signals of minor isomer **150’**: $\delta$ = 2.25 (s, 12 H), 2.27 (s, 6 H), 6.91 (s, 4 H), 7.31 (br. s, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of isomers) signals of major isomer **150**: $\delta$ = 17.9 ($CH_3$), 18.6 ($CH_3$), 20.7 ($CH_3$), 20.8 ($CH_3$), 20.8

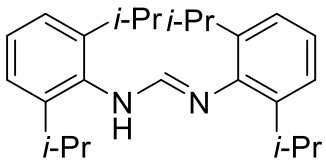
($CH_3$), 128.4 (C), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 132.1 (C), 133.7 (C), 133.9 (C), 136.0 (C), 142.5 (C), 147.1 (CH) ppm.

IR (neat, KBr, mixture of isomers): 1/$\lambda$ = 2915, 2853, 1642, 1606, 1512, 1478, 1377, 1310, 1262, 1212, 1174, 1120, 1033, 1011, 994, 848, 775, 671, 584 $cm^{-1}$.

GC/MS (mixture of isomers): *m*/*z* (%) = 280 (7) $[M]^+$, 135 (100) $[C_9H_{13}N]^+$, 91 (19) $[C_7H_7]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[84b]

**151: (*E*)-*N*,*N*'-Bis(2,6-diisopropylphenyl)formimidamide**




$C_{25}H_{36}N_2$
MW: 364.58
**151**

General procedure G was used to synthesize **151** from 2,6-diisopropylaniline (**124**, 0.20 mol, 35.46 g), triethylorthoformate (0.10 mmol, 14.82 g) and glacial acetic acid (5.00 mmol, 0.30 g). The mixture was stirred overnight at 140 °C and the resulting solid was washed with *n*-pentane affording **151** as colorless solid (72.21 mmol, 26.33 g, 72 %). According to $^1H$ NMR, **151** was obtained as a mixture of two rotational isomers (ratio of isomers: 94:6).

$^1H$ NMR (500 MHz, $C_6D_6$, 25 °C) signals of major isomer: $\delta$ = 1.14 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 24 H), 3.36-3.49 (m, 4 H), 7.02-7.11 (m, 6 H) ppm.

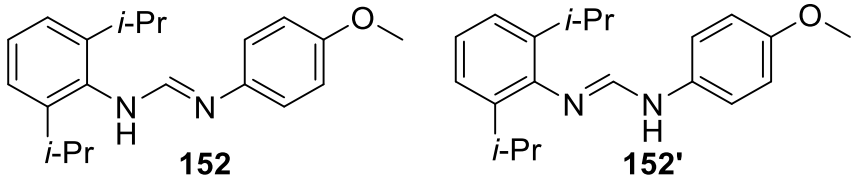
$^{13}C$ NMR (125 MHz, DEPT, $C_6D_6$, 25 °C) signals of major isomer: $\delta$ = 23.7 ($CH_3$), 28.3 (CH), 123.4 (CH), 128.3 (CH), 141.1 (C), 143.7 (CH), 155.9 (C) ppm.

IR (neat, KBr, mixture of isomers): 1/$\lambda$ = 2961, 2926, 2866, 1664, 1587, 1455, 1383, 1362, 1331, 1287, 1234, 1180, 1098, 1000, 935, 821, 799, 753 $cm^{-1}$.

GC/MS (mixture of isomers): *m*/*z* (%) = 364 (2) $[M]^+$, 177 (100) $[C_{12}H_{19}N]^+$, 146 (72) $[C_{11}H_{14}]^+$, 91 (10) $[C_7H_7]^+$, 77 (5) $[C_6H_5]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[84b]

**152: (*E*)-*N*'-(2,6-Diisopropylphenyl)-*N*-(4-methoxyphenyl)formimidamide**




$C_{20}H_{26}N_2O$
MW: 310.44

*para*-Anisidine (**143**, 30.00 mmol, 3.70 g) and glacial acetic acid (1.50 mmol, 0.09 g) were dissolved in triethylorthoformate (30.00 mmol, 4.45 g), then the mixture was heated at 140 °C. After stirring for 9.5 h, the complete consumption of *para*-anisidine (**143**) was observed and 2,6-diisopropylaniline (**124**, 30.00 mmol, 5.32 g) was added. The mixture was stirred at 140 ° for 10.5 h and at 150 °C for additional 6 h. The reaction mixture was preabsorbed on silica gel after cooling to room temperature and purified by column chromatography (*n*-pentane/EtOAc, 9:1 → 4:1) to give a mixture of **152** and **152'** as white solid (18.61 mmol, 5.78 g, 62 %). The two obtained isomers could not be clearly assigned via $^1$H NMR analysis.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of isomers): $\delta$ = 1.21 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 18 H), 3.03-3.14 (m, 1 H, minor isomer), 3.17-3.28 (m, 2 H, major isomer), 3.78 (s, 5 H), 6.80-6.88 (m, 4 H), 6.97 (br. s, 2 H), 7.10-7.21 (m, 5 H), 7.69-7.81 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of isomers): $\delta$ = 23.7 ($CH_3$), 28.1 (CH), 55.6 ($CH_3$), 114.8 (CH, major isomer), 115.0 (CH, minor isomer), 118.9 (C), 119.1 (C), 123.3 (CH, major isomer), 123.5 (CH, minor isomer), 139.1 (C), 149.7 (CH), 155.8 (C) ppm.

IR (neat, KBr, mixture of isomers): 1/$\lambda$ = 2964, 2930, 2866, 1669, 1589, 1463, 1435, 1303, 1235, 1176, 1037, 823, 767, 594 $cm^{-1}$.

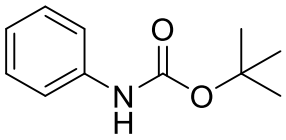
GC/MS (mixture of isomers): *m*/*z* (%) = 310 (5) $[M]^+$, 161 (8) $[C_{12}H_{17}]^+$, 123 (100) $[C_7H_9NO]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[84b]

## 8.4 Synthesis of Secondary Amines

### 8.4.1 Synthesis of Boc-Protected Amines

**153-Boc: *tert*-Butyl phenylcarbamate**



$C_{11}H_{15}NO_2$
MW: 193.25
**153-Boc**

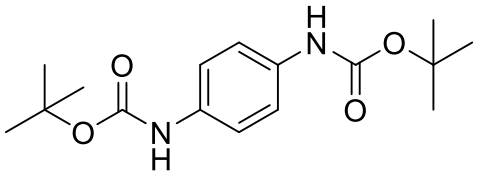
In a mixture of THF and $H_2O$ (1:1, 250.0 mL) aniline (**58**, 0.10 mol, 9.31 g) was stirred before potassium carbonate (0.21 mmol, 29.02 g) and after 5 min, di-*tert*-butyl dicarbonate (0.12 mmol, 26.19 g) were added. The reaction mixture was stirred for further 3 h at room temperature and then the organic and the aqueous layers were separated before the aqueous one was extracted with methylene chloride (3 × 50.0 mL). The combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 80:1) and **153-Boc** was obtained as a yellow oil (quantitative yield) and used without further purification.[86]

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.44 (s, 9 H), 6.41 (br. s, 1 H), 6.95 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.21 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H), 7.28 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 193 (8) $[M]^+$, 92 (100) $[C_6H_5N]^+$, 77 (10) $[C_6H_5]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[148]

**155-Boc: Di-*tert*-Butyl 1,4-phenylenedicarbamate**



$C_{16}H_{24}N_2O_4$
MW: 308.38
**155-Boc**

In methylene chloride (450.0 mL) 1,4-phenylendiamine (**155-E**, 50.00 mmol, 5.41 g) was mixed with triethylamine (0.11 mol, 11.13 g) and di-*tert*-butyl dicarbonate (0.11 mmol, 22.92 g) was added under an inert atmosphere of argon. After stirring overnight at room temperature the mixture was filtered, the residue was recrystallized from isopropanol and **155-Boc** was obtained as a colorless solid (40.53 mmol, 12.50 g, 81 %) and used without further purification.[88]

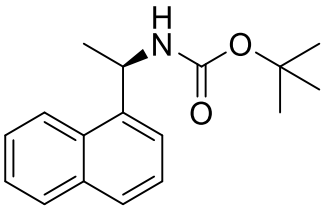
$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$, 25 °C): $\delta$ = 1.45 (s, 18 H), 7.29 (s, 4 H), 9.14 (s, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, DMSO-$d_6$, 25 °C): $\delta$ = 28.2 ($CH_3$), 78.8 (C), 118.6 (CH), 134.0 (C), 152.9 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 308 (2) $[M]^+$, 207 (7) $[C_{11}H_{15}N_2O_2]^+$, 106 (100) $[C_6H_6N_2]^+$, 76 (3) $[C_6H_4]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[88]

**(*R*)-156-Boc: *tert*-Butyl (*R*)-(1-(naphthalene-1-yl)ethyl)carbamate**



$C_{17}H_{21}NO_2$
MW: 271.36
**(*R*)-156-Boc**

In dry methylene chloride (60.0 mL) (*R*)-(+)-1-(1-naphthyl)ethylamine (**(*R*)-156-E**, 23.70 mmol, 4.06 g) was mixed with triethylamine (28.40 mmol, 2.87 g) under an inert atmosphere of argon. After adding di-*tert*-butyl dicarbonate (49.80 mmol, 10.87 g) the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated and the residue was recrystallized from pentane. **(*R*)-156-Boc** was obtained as a colorless solid (21.31 mmol, 5.78 g, 90 %) and used without further purification.[89]

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.45 (br. s, 9 H), 1.62 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 6.2 Hz, 3 H), 4.88 (br. s, 1 H), 5.62 (br. s, 1 H), 7.41-7.51 (m, 3 H), 7.52-7.57 (m, 1 H), 7.78 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H), 7.87 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 8.14 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H) ppm.

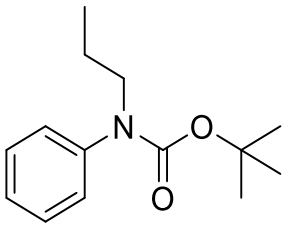
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 21.8 ($CH_3$), 28.4 ($CH_3$), 46.1 (CH), 79.4 (C), 122.0 (CH), 123.3 (CH), 125.3 (CH), 125.7 (CH), 126.3 (CH), 128.0 (CH), 128.8 (CH), 130.9 (C), 133.9 (C), 139.3 (C), 155.0 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 271 (14) $[M]^+$, 170 (100) $[C_{12}H_{12}N]^+$, 127 (20) $[C_{10}H_7]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[149]

### 8.4.2 Synthesis of Alkylated Carbamates

**153-Pr: *tert*-Butyl phenyl(propyl)carbamate**



$C_{14}H_{21}NO_2$
MW: 235.33
**153-Pr**

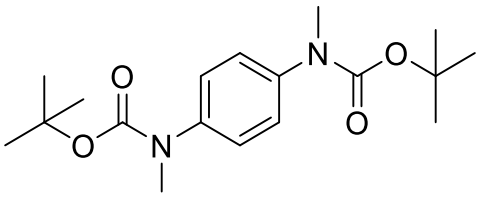
General procedure C was used to synthesize **153-Pr** from **153-Boc** (50.00 mmol, 9.66 g), propyl iodide (60.00 mmol, 10.20 g), sodium hydride (60 % in mineral oil, 65.00 mmol, 2.60 g) and dimethylformamide (350.0 mL). After evaporating the solvent, **153-Pr** was obtained as a colorless oil (41.50 mmol, 9.77 g, 83 %) and used without further purification.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 0.88 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 3 H), 1.42 (s, 9 H), 1.55 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 2 H), 3.58 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H), 7.15-7.22 (m, 3 H), 7.33 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 11.1 ($CH_3$), 21.7 ($CH_2$), 28.3 ($CH_3$), 51.6 ($CH_2$), 79.9 (C), 125.9 (CH), 127.1 (CH), 128.6 (CH), 142.6 (C), 154.8 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 235 (13) $[M]^+$, 134 (100) $[C_9H_{12}N]^+$, 77 (15) $[C_6H_5]^+$.

**155-Me: Di-*tert*-butyl 1,4-phenylenebis(methylcarbamate)**



$C_{18}H_{28}N_2O_4$
MW: 336.43
**155-Me**

General procedure C was used to synthesize **155**-**Me** from **155**-**Boc** (32.43 mmol, 10.00 g), methyl iodide (71.30 mmol, 10.12 g), sodium hydride (60 % in mineral oil, 74.50 mmol, 2.98 g) and dimethylformamide (250.0 mL). After evaporating the solvent, **155**-**Me** was obtained as a colorless oil (24.31 mmol, 8.18 g, 75 %) and used without further purification.

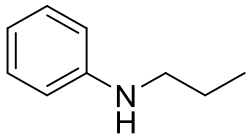
$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.44 (s, 18 H), 3.24 (s, 6 H), 7.17 (br. s, 4 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 28.3 ($CH_3$), 37.3 ($CH_3$), 80.3 (C), 125.6 (CH), 141.0 (C), 154.8 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 336 (2) $[M]^+$, 235 (9) $[C_{13}H_{19}N_2O_2]^+$, 134 (100) $[C_8H_{10}N_2]^+$.

### 8.4.3 Synthesis of Secondary Amines

**153: *N*-Propylaniline**



$C_9H_{13}N$
MW: 135.21
**153**

General procedure D was used to synthesize **153** from **153-Pr** (31.50 mmol, 7.41 g), concentrated HCl (63.00 mmol, 2.30 g) and methylene chloride (130.0 mL). After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 30:1) and distillation under an inert atmosphere of argon, **153** was obtained as a colorless oil (24.89 mmol, 3.37 g, 79 %).

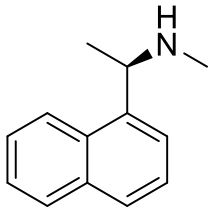
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.08 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 3 H), 1.71 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 3.14 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 3.64 (br. s, 1 H), 6.67 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H), 6.77 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.25 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 11.6 ($CH_3$), 22.6 ($CH_2$), 45.7 ($CH_2$), 112.6 (CH), 117.0 (CH), 129.1 (CH), 148.4 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 135 (12) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 65 (29) $[C_5H_5]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[150]

**(*R*)-156: (*R*)-*N*-Methyl-1-(naphthalen-1-yl)ethan-1-amine**



$C_{13}H_{15}N$
MW: 185.27

After alkylating **(*R*)-156-Boc** following procedure C a 250 mL round-bottom flask equipped with a condenser was charged with **(*R*)-156-Me** (21.00 mmol, 5.99 g), EtOAc (75.0 mL) and aqueous HCl solution (3 M, 50.0 mL) and the mixture was heated under reflux for 3 h. After cooling from room temperature to 0 °C the resulting emulsion was mixed with aqueous potassium hydroxide solution (50 %) until it proofed to be basic. The aqueous layer was extracted with methylene chloride (5 × 20.0 mL), the combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc/triethylamine, 100:2:1 → hexanes/EtOAc/triethylamine, 100:3:1) and the obtained yellow oil was distilled in vacuo yielding **(*R*)-156** as a yellow oil (11.79 mmol, 2.18 g, 56 %).[89]

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.51 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 3 H), 1.65 (br. s, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 4.54 (q, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 1 H), 7.45-7.56 (m, 3 H), 7.64 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 1 H), 7.76 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 7.88 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.7 Hz, 1 H), 8.20 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 23.1 ($CH_3$), 34.7 ($CH_3$), 55.4 (CH), 122.5 (CH), 122.9 (CH), 125.3 (CH), 125.7 (CH), 125.7 (CH), 127.1 (CH), 128.9 (CH), 131.3 (C), 133.9 (C), 140.9 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3049, 3021, 2929, 2798, 1596, 1450, 1325, 1275, 1162, 1115, 1002, 981, 899, 799, 780, 701, 659, 541 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 185 (6) $[M]^+$, 127 (100) $[C_{10}H_7]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[154]

## 8.5 Synthesis of Allenes

### 8.5.1 General Procedures

**Homologation of Alkenes – General Procedure H**:[91] Alkyne (10.00 mmol), paraformaldehyde (25.00 mmol, 0.75 g), diisopropylamine (20.00 mmol, 2.02 g) and anhydrous copper(I)bromide (5.00 mmol, 0.72 g) were mixed in 1,4-dioxane (15.0 mL) and heated under reflux for 30 hours. After cooling the reaction mixture to room temperature the resulting red solution was filtered and the filter cake was washed with diethyl ether several times (5 × 10.0 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was treated with diluted aqueous HCl (pH = 2 - 3) and extracted with diethyl ether (5 × 15.0 mL). The combined ether extracts were washed with water to neutrality, washed with brine and dried with $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by fractional distillation.

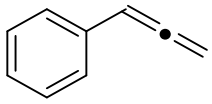
**Tosylation of Alkynols – General Procedure I**:[95] After mixing alkyn-1-ol (10.00 mmol) with pyridine (21.00 mmol, 1.66 g) in methylene chloride (20.0 mL) the reaction mixture was cooled to 0 °C and *para*-tosyl chloride (11.00 mmol, 2.10 g) was added. The mixture was stirred overnight before it was washed with diluted aqueous HCl. The aqueous layer was extracted with methylene chloride (5 × 10.0 mL) and the combined organic layers were dried with $MgSO_4$. After evaporation of the solvent the crude product was purified by flash chromatography ($SiO_2$) and by distillation under vacuum.

**α-Alkylation of Nitriles – General Procedure J**:[90] Under an inert atmosphere of argon a Schlenk flask was charged with *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 10.60 mmol, 4.2 mL) and THF (50.0 mL) at –78 °C. Via syringe, diisopropylamine (10.60 mmol, 1.07 g) was added and the reaction mixture was stirred at −78 °C for 30 min. Then, the nitrile (10.00 mmol) was added at −78 °C, the resulting solution was warmed to 0 °C and stirred at this temperature for 1 h. The tosylated alkyne (10.20 mmol) was then added at once via syringe and the mixture was allowed to warm to room temperature overnight. After a satisfying conversion can be observed by GC, the reaction was quenched by addition of $H_2O$ (20.0 mL) and the resulting layers were

separated. The aqueous one was extracted with diethyl ether (5 × 15.0 mL). The combined organic layers were washed with water (3 × 10.0 mL), saturated ammonium chloride solution (3 × 15.0 mL) and brine (3 × 15.0 mL). Finally, they were dried with $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to give the crude product.

### 8.5.2 Synthesis of Allenes

**160: Propa-1,2-dien-1-ylbenzene**



$C_9H_8$
MW: 116.16
**160**

General procedure H was used to synthesize **160** from phenylacetylene (**157**, 78.83 mmol, 8.05 g), paraformaldehyde (197.00 mmol, 5.92 g), diisopropylamine (157.61 mmol, 15.95 g), CuBr (39.40 mmol, 5.65 g) and dry 1,4-dioxane (115.0 mL). After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 95:1) and distillation under an inert atmosphere of argon, **160** was obtained as a colorless oil (32.31 mmol, 3.75 g, 41 %).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 5.11 (d, $^4J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 2 H), 6.13 (t, $^4J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 1 H), 7.23-7.32 (m, 5 H) ppm.

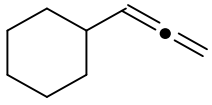
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 78.8 ($CH_2$), 93.9 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 128.6 (CH), 133.9 (C), 209.8 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): $1/\lambda$ = 3083, 3063, 3032, 2955, 2927, 1943, 1705, 1674, 1598, 1495, 1458, 1203, 1163, 912, 853, 762, 695, 628 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 116 (31) $[M]^+$, 77 (100) $[C_6H_5]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[151]

**161: Propa-1,2-dien-1-ylcyclohexane**



$C_9H_{14}$
MW: 122.21
**161**

General procedure H was used to synthesize **161** from cyclohexylacetylene (**158**, 37.00 mmol, 4.00 g), paraformaldehyde (74.00 mmol, 2.22 g),

diisopropylamine (74.00 mmol, 7.49 g), CuBr (12.00 mmol, 1.72 g) and dry 1,4-dioxane (370.0 mL). After purification by distillation under an inert atmosphere of argon, **161** was obtained as a colorless liquid (13.70 mmol, 1.67 g, 37 %).

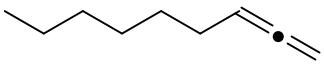
$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.02-1.34 (m, 5 H), 1.59-1.67 (m, 1 H), 1.68-1.79 (m, 4 H), 1.92-2.03 (m, 1 H), 4.68 (dd, $^{4}J_{H,H}$ = 6.7 Hz, $^{5}J_{H,H}$ = 3.2 Hz, 2 H), 5.09 (quin, $^{3}J_{H,H}$ = 6.5 Hz, $^{4}J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 26.0 ($CH_2$), 26.1 ($CH_2$), 33.0 ($CH_2$), 36.6 (CH), 75.4 ($CH_2$), 96.1 (CH), 207.4 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 122 (27) $[M]^+$, 83 (100) $[C_6H_{11}]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[152]

**162: Nona-1,2-diene**



$C_9H_{16}$
MW: 124.23
**162**

General procedure H was used to synthesize **162** from 1-octyne (**159**, 20.00 mmol, 2.20 g), paraformaldehyde (50.00 mmol, 1.50 g), diisopropylamine (40.00 mmol, 4.05 g), CuBr (10.00 mmol, 1.44 g) and dry 1,4-dioxane (50.0 mL). After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 95:1) and distillation under an inert atmosphere of argon, **162** was obtained as a colorless oil (4.43 mmol, 0.55 g, 22 %).

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 0.89 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 1.24-1.45 (m, 8 H), 1.96-2.03 (m, 2 H), 4.62-4.66 (m, 2 H), 5.09 (quin, $^{3}J_{H,H}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 14.1 ($CH_3$), 22.7 ($CH_2$), 28.3 ($CH_2$), 28.8 ($CH_2$), 29.1 ($CH_2$), 31.7 ($CH_2$), 74.5 ($CH_2$), 90.1 (CH), 208.5 (C) ppm.

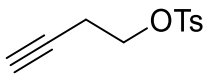
IR (neat, NaCl): $1/\lambda$ = 2931, 2859, 1957, 1713, 1675, 1465, 1427, 1378, 1323, 1112, 1049, 725 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 124 (11) $[M]^+$, 85 (100) $[C_6H_{13}]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[153]

### 8.5.3 Synthesis of Tosyl-protected Alcohols and Bromoalkyne

**164-Ts: But-3-yn-1-yl-4-methylbenzenesulfonate**




$C_{11}H_{12}O_3S$
MW: 224.27
**164-Ts**

General procedure I was used to synthesize **164-Ts** from 3-butyn-1-ol (**164**, 0.10 mol, 7.01 g), *p*-toluenesulfonyl chloride (0.11 mol, 20.97 g), pyridine (0.21 mol, 16.61 g) and methylene chloride (200.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 95:5), **164-Ts** (quantitative yield) was obtained as a colorless oil.

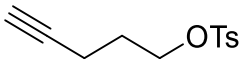
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.96 (t, $^3J_{H,H}$ = 2.7 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.53 (td, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, $^4J_{H,H}$ = 2.6 Hz, 4.08 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 7.34 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H), 7.78 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 19.3 ($CH_2$), 21.5 ($CH_3$), 67.4 ($CH_2$), 70.7 (CH), 78.3 (C), 127.8 (CH), 129.8 (CH), 132.6 (C), 145.0 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 224 (14) $[M]^+$, 69 (100) $[C_4H_5O]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[154]

**168-Ts: Pent-4-yn-1-yl 4-methylbenzenesulfonate**




$C_{12}H_{14}O_3S$
MW: 238.30
**168-Ts**

General procedure I was used to synthesize **168-Ts** from 4-pentyn-1-ol (**168**, 59.44 mmol, 5.00 g), *p*-toluenesulfonyl chloride (65.00 mmol, 12.39 g), pyridine (124.00 mmol, 9.81 g) and methylene chloride (100.0 mL). After

flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 95:5), **168**-**Ts** (quantitative yield) was obtained as a colorless oil.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.83 (quin, $^3J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 2 H), 1.87 (t, $^4J_{H,H}$ = 2.7 Hz, 1 H), 2.23 (td, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, $^4J_{H,H}$ = 2.7 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 4.12 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.1 Hz, 2 H), 7.33 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H), 7.77 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2 H) ppm.

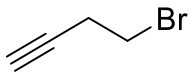
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 14.6 ($CH_2$), 21.5 ($CH_3$), 27.6 ($CH_2$), 68.7 ($CH_2$), 69.4 (CH), 82.0 (C), 127.8 (CH), 129.8 (CH), 132.8 (C), 144.7 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3291, 3066, 2962, 1598, 1495, 1436, 1360, 1176, 1097, 1014, 976, 938, 815, 736, 665, 578, 555 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 238 (8) $[M]^+$, 83 (100) $[C_5H_7O]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[155]

**165: 4-Bromobut-1-yne**




$C_4H_5Br$
MW: 132.99
**165**

In a Schlenk flask 3-butyn-1-ol (**164**, 20.00 mmol, 1.40 g) was dissolved in dry diethyl ether (40.0 mL) before a solution of phosphorus tribromide (10.00 mmol, 2.71 g) in dry diethyl ether (30.0 mL) was added dropwise at 0 °C over a period of 30 min. The resulting mixture was brought to reflux for 2 h. After cooling to room temperature the reaction mixture was poured onto crushed ice and stirred vigorously for 20 min. The etheric layer was collected and the aqueous one was extracted with diethyl ether (5 × 15.0 mL). The combined organic layers were washed with a saturated sodium hydrogen carbonate solution (3 × 15.0 mL), with $H_2O$ (3 × 15.0 mL), with brine (3 × 15.0 mL) and dried with $MgSO_4$. After evaporating the solvent the crude

product was purified by distillation and **165** was obtained as colorless liquid (9.82 mmol, 1.31 g, 49 %).[95]

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 2.11 (t, $^{4}J_{H,H}$ = 2.7 Hz, 1 H), 2.75 (td, $^{3}J_{H,H}$ = 7.2 Hz, $^{4}J_{H,H}$ = 2.6 Hz, 2 H), 3.44 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H) ppm.

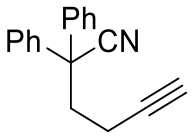
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 22.9 ($CH_2$), 29.2 ($CH_2$), 70.4 (CH), 81.0 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 133 (18) $[M]^+$, 53 (100) $[C_4H_5]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[156]

### 8.5.4 Synthesis of Nitrilalkynes

**167: 2,2-Diphenylhex-5-ynenitrile**




$C_{18}H_{15}N$
MW: 245.32
**167**

General procedure J was used to synthesize **167** from **164**-**Ts** (10.20 mmol, 2.29 g), diphenylacetonitrile (10.00 mmol, 1.93 g), *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 10.60 mmol, 4.2 mL, 2.5 M), diisopropylamine (10.60 mmol, 1.07 g) and dry THF (50.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 15:1, iodine), **167** (4.50 mmol, 1.10 g, 44 %) was obtained as a colorless oil.

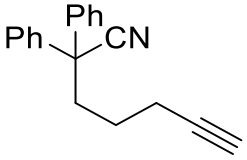
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.99 (t, $^4J_{H,H}$ = 2.6 Hz, 1 H), 2.27-2.34 (m, 2 H), 2.65-2.71 (m, 2 H), 7.28-7.34 (m, 2 H), 7.35-7.41 (m, 8 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 15.4 ($CH_2$), 38.6 ($CH_2$), 51.1 (C), 69.4 (CH), 82.3 (C), 121.5 (C), 126.8 (CH), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 139.2 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 245 (9) $[M]^+$, 220 (10) $[C_{16}H_{14}N]^+$, 192 (100) $[C_{14}H_{10}N]^+$, 77 (28) $[C_6H_5]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[94]

**170: 2,2-Diphenylhex-6-ynenitrile**




$C_{19}H_{17}N$
MW: 259.35
**170**

General procedure J was used to synthesize **170** from **168**-**Ts** (41.96 mmol, 10.00 g), diphenylacetonitrile (41.20 mmol, 7.96 g), *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 43.70, 17.5 mL, 2.5 M), diisopropylamine (43.70 mmol, 4.42 g) and dry THF (200.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 15:1, iodine), **171** (16.16 mmol, 4.19 g, 39 %) was obtained as a colorless oil.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.54-1.64 (m, 2 H), 1.91 (t, $^4J_{H,H}$ = 2.6 Hz, 1 H), 2.19 (td, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, $^4J_{H,H}$ = 2.6 Hz, 2 H), 2.41-2.47 (m, 2 H), 7.22 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 7.28 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 4 H), 7.33 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 4 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 18.2 ($CH_2$), 24.4 ($CH_2$), 38.5 ($CH_2$), 51.4 (C), 69.3 (CH), 83.2 (C), 122.2 (C), 126.8 (CH), 127.9 (CH), 128.9 (CH), 139.9 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 259 (4) $[M]^+$, 234 (18) $[C_{17}H_{16}N]^+$, 192 (100) $[C_{14}H_{10}N]^+$, 77 (28) $[C_6H_5]^+$.

## 8.6 Synthesis of Aminoalkenes

### 8.6.1 General Procedures

**Appel Reaction – General Procedure K**:[97] In dry methylene chloride (12.0 mL) alkenol (5.00 mmol) and carbon tetrabromide (5.50 mmol, 1.82 g) were mixed and cooled to 0 °C. While vigorously stirring portions of triphenyl phosphine (5.50 mmol, 1.44 g) were added over 30 min via powder funnel. The resulting brown solution was stirred for further 2 h at room temperature before the solvent was evaporated. The resulting oil was quickly added to stirring *n*-hexane (50.0 mL), the white precipitate was filtered off and the filtrate was fractionally distilled.

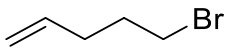
**Preparation of Nitriles – General Procedure L**:[90] In a two-necked flask equipped with a thermometer a solution of NaCN (7.50 mmol, 0.37 g) in DMSO (2.5 mL) was heated to 90 °C. After removing the oil bath the bromoalkene (5.00 mmol) was slowly added and the reaction mixture was allowed to reach 50 °C before aqueous sodium hydrogencarbonate solution (1 %, 25.0 mL) was added. The resulting layers were separated and the aqueous one was extracted with methylene chloride (5 × 20.0 mL). The combined organic layers were washed with $H_2O$ (5 × 20.0 mL) and dried with $MgSO_4$. Finally, the solvent was evaporated under vacuum to yield the crude product.

**Reduction of Nitriles General Procedure M**:[90] Under an inert atmosphere of argon $LiAlH_4$ (0.10 mol, 3.80 g) was suspended in dry diethyl ether (100.0 mL) at 0 °C before a solution of nitrile (50.00 mmol) in diethyl ether (25.0 mL) was slowly added via dropping funnel. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. Then, the reaction mixture was cooled to 0 °C and diluted with diethyl ether (75.0 mL) before it was carefully quenched by alternated additions of 15 % aqueous sodium hydroxide and saturated potassium sulfate solution (2.0 mL each) until no further gas was emitted. After stirring the mixture at room temperature for further 30 min the formed voluminous precipitate was removed by filtration. The filtrate was dried with $Na_2SO_4$ and finally concentrated under vacuum. The crude product was purified by distillation.

**Amination of Aryl Bromides – General Procedure N**:[157] In a nitrogen filled glove box a Schlenk flask equipped with rubber septum and magnetic stirring bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (0.5 mol%), JohnPhos (1.0 mol%), NaO*t*-Bu (35.00 mmol, 3.36 g), toluene (5.0 mL) and the primary aminoalkene (37.50 mmol). Then, the flask was sealed, transferred out of the glove box and further toluene (45.0 mL) as well as arylbromide (25.00 mmol) were added via dropping funnel. The resulting mixture was heated to 80 °C until the aryl bromide had been completely consumed as judged by GC analysis (16-48 h). After diluting the reaction mixture with diethyl ether (30.0 mL), the slurry was filtered through Celite® and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography ($SiO_2$).

### 8.6.2 Synthesis of Bromoalkenes

**172-Hal: 5-Bromopent-1-ene**



$C_5H_9Br$
MW: 149.03
**172-Hal**

General procedure K was used to synthesize **172-Hal** from 4-pentene-1-ol (**172-Alk**, 116.10 mmol, 10.00 g), carbon tetrabromide (127.97 mmol, 42.35 g), triphenyl phosphine (127.70 mmol, 33.49 g) and dry methylene chloride (250.0 mL). **172-Hal** (95.20 mmol, 14.19 g, 82 %) was obtained as a dark yellow liquid and was used without further purification.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.95 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 2.21 (q, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 3.42 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 2 H), 4.99-5.11 (m, 2 H), 5.77 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.1 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 1 H) ppm.

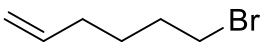
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 31.7 ($CH_2$), 32.0 ($CH_2$), 33.1 ($CH_2$), 115.9 ($CH_2$), 136.7 (CH) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3398, 3078, 3020, 2963, 2935, 2867, 1641, 1595, 1554, 1431, 1250, 1207, 1146, 992, 917, 765, 693, 655 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 149 (7) $[M]^+$, 69 (100) $[C_5H_9]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[158]

**174-Hal: 6-Bromohex-1-ene**



$C_6H_{11}Br$
MW: 163.06
**174-Hal**

General procedure K was used to synthesize **174-Hal** from 5-hexene-1-ol (**174-Alk**, 0.41 mol, 41.39 g), carbon tetrabromide (0.46 mol, 150.76 g), triphenyl phosphine (0.46 mol, 119.23 g) and dry methylene chloride (350.0

mL). **174**-**Hal** (0.35 mol, 56.60 g, 85 %) was obtained as a dark yellow liquid and was used without further purification.

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.54 (quin, $^{3}J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H), 1.87 (quin, $^{3}J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 2.08 (q, $^{3}J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 3.41 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 2 H), 4.94-5.06 (m, 2 H), 5.79 (ddt, $^{3}J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 27.3 ($CH_2$), 32.2 ($CH_2$), 32.8 ($CH_2$), 33.6 ($CH_2$), 115.0 ($CH_2$), 138.1 (CH) ppm.

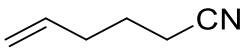
IR (neat, NaCl): $1/\lambda$ = 3078, 3001, 2982, 2961, 2940, 2860, 1639, 1453, 1440, 1286, 1251, 995, 921, 763, 691, 652 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 163 (16) $[M]^+$, 83 (100) $[C_6H_{11}]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[159]

### 8.6.3 Synthesis of Nitriles

**172-Nitril: Hex-5-enenitrile**



$C_6H_9N$
MW: 95.15
**172-Nitril**

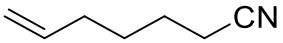
General procedure L was used to synthesize **172-Nitril** from **172-Hal** (107.40 mmol, 16.01 g), NaCN (**173**, 161.11 mmol, 7.90 g) and DMSO (55.0 mL). **172-Nitril** (95.82 mmol, 9.12 g, 89 %) was obtained as a dark orange liquid and used without further purification.

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.71 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 2.16 (q, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz , 2 H), 2.30 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 4.95-5.12 (m, 2 H), 5.70 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.1 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 1 H) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 95 (6) $[M]^+$, 69 (100) $[C_5H_9]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[90]

**174-Nitril: Hept-6-enenitrile**



$C_7H_{11}N$
MW: 109.17
**174-Nitril**

General procedure L was used to synthesize **174-Nitril** from **174-Hal** (153.32 mmol, 25.00 g), NaCN (230.00 mmol, 11.27 g) and DMSO (77.0 mL). **174-Nitril** (116.96 mmol, 12.77 g, 76 %) was obtained as an orange liquid and used without further purification.

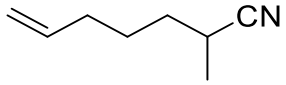
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.51 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H), 1.62 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 2 H), 2.05 (q, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 2.31 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 4.91-5.02 (m, 2 H), 5.73 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 16.7 ($CH_2$), 24.5 ($CH_2$), 27.5 ($CH_2$), 32.5 ($CH_2$), 115.1 ($CH_2$), 119.5 (C), 137.4 (CH) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 109 (14) $[M]^+$, 83 (100) $[C_6H_{11}]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[90]

**177-Nitril: 2-Methylhept-6-enenitrile**




$C_8H_{13}N$
MW: 123.20 g/mol
**177-Nitril**

General procedure J was used to synthesize **177-Nitril** from **172-Hal** (134.20 mmol, 20.00 g), freshly distilled propionitrile (**176**, 131.61 mmol, 7.25 g), *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 139.50 mmol, 55.8 mL, 2.5 M), diisopropylamine (139.50 mmol, 14.12 g) and dry THF (525.0 mL). After distillation under an inert atmosphere of argon, **177-Nitril** (103.62 mmol, 12.77 g, 77 %) was obtained as a colorless liquid.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.30 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 3 H), 1.47-1.67 (m, 4 H), 2.03-2.14 (m, 2 H), 2.55-2.63 (m, 1 H), 4.95-5.06 (m, 2 H), 5.77 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H) ppm.

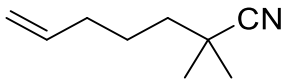
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 17.9 ($CH_3$), 25.3 (CH), 26.1 ($CH_2$), 33.0 ($CH_2$), 33.3 ($CH_2$), 115.2 ($CH_2$), 122.8 (C), 137.6 (CH) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3079, 2981, 2940, 2864, 1642, 1459, 999, 915 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 123 (31) $[M]^+$, 97 (100) $[C_7H_{13}]^+$, 69 (18) $[C_5H_9]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[98]

**39-Nitril: 2,2-Dimethylhept-6-enenitrile**




$C_9H_{15}N$
MW: 137.23
**39-Nitril**

General procedure J was used to synthesize **39-Nitril** from **172-Hal** (51.0 mmol, 7.60 g), isobutyronitrile (**178**, 50.00 mmol, 3.46 g), *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 53.00 mmol, 21.2 mL, 2.5 M), diisopropylamine (53.00 mmol, 5.36 g), and THF (50.0 mL). **39-Nitril** (38.56 mmol, 5.29 g, 77 %) was obtained as a yellow liquid and was used without further purification.

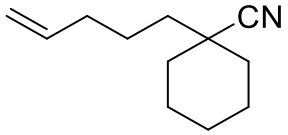
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.31 (s, 6 H), 1.49-1.54 (m, 2 H), 1.55-1.63 (m 2 H), 2.10 (q, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 2 H), 4.95-5.08 (m, 2 H), 5.79 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 24.4 ($CH_2$), 26.7 ($CH_2$), 32.3 (C), 33.5 ($CH_2$), 40.4 ($CH_2$), 115.2 ($CH_2$), 125.1 (C), 137.8 (CH) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 137 (4) $[M]^+$, 96 (100) $[C_7H_{12}]^+$, 55 (6) $[C_4H_7]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[90]

**180-Nitril: 1-(Pent-4-en-1-yl)cyclohexane-1-carbonitrile**




$C_{12}H_{19}N$
MW: 177.29
**180-Nitril**

General procedure J was used to synthesize **180-Nitril** from **172-Hal** (51.00 mmol, 7.60 g), cyclohexanecarbonitrile (**179**, 50.00 mmol, 5.46 g), *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 53.00 mmol, 21.2 mL, 2.5 M), diisopropylamine (53.00 mmol, 5.36 g) and dry THF (50.0 mL). **180-Nitril** (47.43 mmol, 8.41 g, 93 %) was obtained as a yellow liquid and was used without further purification.

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.09-1.26 (m, 2 H), 1.47-1.76 (m, 10 H), 1.92-1.99 (m, 2 H), 2.08 (q, $^{3}J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2H), 4.95-5.04 (m, 2 H), 5.78 (ddt, $^{3}J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H) ppm.

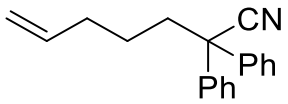
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 23.0 ($CH_2$), 23.5 ($CH_2$), 25.4 ($CH_2$), 33.6 ($CH_2$), 35.7 ($CH_2$), 38.9 (C), 39.9 ($CH_2$), 115.1 ($CH_2$), 123.7 (C), 137.9 (CH) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3075, 2947, 2858, 2225, 1643, 1453, 994, 901, 763, 581 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 117 (4) $[M]^+$, 82 (100) $[C_5H_8N]^+$, 69 (9) $[C_5H_9]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[90]

**181-Nitril: 2,2-Diphenylhept-6-enenitrile**




$C_{19}H_{19}N$
MW: 261.37
**181-Nitril**

General procedure J was used to synthesize **181-Nitril** from **172-Hal** (51.00 mmol, 7.60 g), 2,2-diphenylacetonitrile (**166**, 50.00 mmol, 9.66 g), *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 53.00 mmol, 21.2 mL, 2.5 M), diisopropylamine (53.00 mmol, 5.36 g) and THF (50.0 mL). **181-Nitril** (46.41 mmol, 12.13 g, 91 %) was obtained as a yellow liquid and was used without further purification.

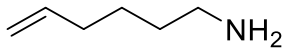
$^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.51-1.67 (m, 2 H), 2.14 (q, $^{3}J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 2 H), 2.31-2.46 (m, 2 H), 4.91-5.09 (m, 2 H), 5.66-5.89 (m, 1 H), 7.21-7.54 (m, 10 H) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 261 (11) $[M]^+$, 154 (8) $[C_{12}H_{10}]^+$, 107 (100) $[C_7H_9N]^+$, 77 (9) $[C_6H_5]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[90]

### 8.6.4 Synthesis of Primary Aminoalkenes

**172: 5-Hexen-1-amine**



$C_6H_{13}N$
MW: 99.18
**172**

General procedure M was used to synthesize **172** from **172-Nitril** (162.35 mmol, 15.45 g), $LiAlH_4$ (324.80 mmol, 12.33 g) and diethyl ether (500.0 mL). After distillation under an inert atmosphere of argon, **172** (87.70 mmol, 8.70 g, 54 %) was obtained as a colorless liquid.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.27 (br. s, 2 H), 1.34-1.48 (m, 4 H), 2.03 (q, $^3J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 2 H), 2.62-2.68 (m, 2 H), 4.88-5.01 (m, 2 H), 5.72-5.83 (m, 1 H) ppm.

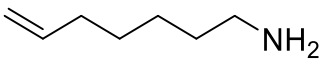
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 26.1 ($CH_2$), 33.2 ($CH_2$), 33.5 ($CH_2$), 42.0 ($CH_2$), 114.4 ($CH_2$), 138.7 (CH) ppm.

IR (NaCl, neat): $1/\lambda$ = 3366, 3077, 2976, 2928, 2856, 1640, 1457, 1384, 1118, 944, 910 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 99 (100) $[M]^+$, 83 (19) $[C_6H_{11}]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[90]

**174: 6-Hepten-1-amine**



$C_7H_{15}N$
MW: 113.20
**174**

General procedure M was used to synthesize **174** from **174-Nitril** (132.79 mmol, 14.50 g), $LiAlH_4$ (265.61 mmol, 10.08 g) and diethyl ether (380.0 mL). After distillation under an inert atmosphere of argon, **174** (81.01 mmol, 9.17 g, 61 %) was obtained as a colorless liquid.

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.15 (br. s, 2 H), 1.25-1.33 (m, 2 H), 1.33-1.46 (m, 4 H), 2.02 (q, $^{3}J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 2.65 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 4.86-5.00 (m, 2 H), 5.77 (ddt, $^{3}J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 10.2 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 1 H) ppm.

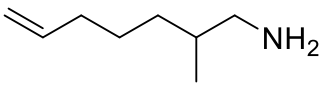
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 26.3 ($CH_2$), 28.7 ($CH_2$), 33.6 ($CH_2$), 42.1 ($CH_2$), 114.2 ($CH_2$), 138.9 (CH) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3365, 3294, 3077, 2976, 2927, 2855, 1822, 1640, 1602, 1461, 1439, 994, 910, 817, 730, 635 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 113 (6) $[M]^+$, 97 (100) $[C_7H_{13}]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[90]

**177: 2-Methyl-6-hepten-1-amine**




$C_8H_{17}N$
MW: 127.23
**177**

General procedure M was used to synthesize **177** from **177**-**Nitril** (81.20 mmol, 10.00 g), $LiAlH_4$ (162.00 mmol, 6.15 g) and dry diethyl ether (250.0 mL). After distillation under an inert atmosphere of argon, **177** (63.42 mmol, 8.07 g, 78 %) was obtained as a colorless liquid.

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 0.88 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 3 H), 1.03-1.18 (m, 3 H), 1.30-1.51 (m, 4 H), 1.97-2.20 (m, 2 H), 2.46 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 12.6 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 1 H), 2.60 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 12.6 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 5.6 Hz, 1 H), 4.90-5.03 (m, 2 H), 5.80 (ddt, $^{3}J_{H,H}$ = 17.1 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H) ppm.

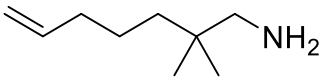
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 17.4 ($CH_3$), 26.3 ($CH_2$), 33.7 ($CH_2$), 34.0 ($CH_2$), 36.3 (CH), 48.4 ($CH_2$), 114.3 ($CH_2$), 139.0 (CH) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 2928, 1641, 1461, 910 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 127 (5) $[M]^+$, 84 (18) $[C_5H_{10}N]^+$, 70 (100) $[C_4H_8N]^+$.

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_8H_{18}N$) 128.1439 ($[M+H]^+$), found 128.1435.

**39: 2,2-Dimethyl-6-hepten-1-amine**



$C_9H_{19}N$
MW: 141.26
**39**

General procedure M was used to synthesize **39** from **39**-**Nitril** (54.65 mmol, 7.50 g), $LiAlH_4$ (109.41 mmol, 4.15 g) and diethyl ether (140.0 mL). After distillation under an inert atmosphere of argon, **39** (44.85 mmol, 6.34 g, 82 %) was obtained as a colorless oil.

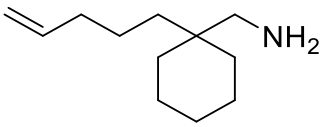
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 0.80 (s, 6 H), 1.06 (br. s, 2 H), 1.13-1.20 (m, 2 H), 1.25-1.36 (m, 2 H), 2.00 (q, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 2.40 (s, 2 H), 4.88-5.01 (m, 2 H), 5.73-5.83 (m, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 23.2 ($CH_2$), 24.6 ($CH_3$), 34.3 ($CH_2$), 38.8 ($CH_2$), 52.8 ($CH_2$), 114.3 ($CH_2$), 138.9 (CH) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 141 (11) $[M]^+$, 111 (5) $[C_8H_{15}]^+$, 69 (100) $[C_5H_9]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[90]

**180: (1-(4-Penten-1-yl)cyclohexyl)methanamine**



$C_{12}H_{23}N$
MW: 181.32
**180**

General procedure M was used to synthesize **180** from **180**-**Nitril** (46.48 mmol, 8.24 g), $LiAlH_4$ (93.00 mmol, 3.53 g) and diethyl ether (115.0 mL). After distillation under an inert atmosphere of argon, **180** (37.76 mmol, 6.85 g, 81 %) was obtained as a colorless liquid.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.01-1.39 (m, 11 H), 1.39-1.47 (m, 5 H), 1.99-2.07 (m, 2 H), 2.51 (s, 2 H), 4.91-5.05 (m, 2 H), 5.81 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 1 H) ppm.

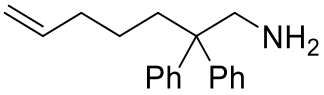
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 21.5 ($CH_2$), 22.2 ($CH_2$), 26.5 ($CH_2$), 33.5 ($CH_2$), 34.2 ($CH_2$), 34.6 ($CH_2$), 36.3 (C), 48.6 ($CH_2$), 114.4 ($CH_2$), 139.0 (CH) ppm.

IR (neat, NaCl): $1/\lambda$ = 3375, 2941, 2847, 1640, 1459, 990, 905, 781, 558 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 181 (17) $[M]^+$, 120 (6), 95 (100) $[C_7H_{11}]^+$, 81 (15) $[C_6H_9]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[90]

**181: 2,2-Diphenyl-6-hepten-1-amine**




$C_{19}H_{23}N$
MW: 265.40
**181**

General procedure M was used to synthesize **181** from **181**-**Nitril** (11.48 mmol, 3.00 g), $LiAlH_4$ (23.00 mmol, 0.87 g) and diethyl ether (50.0 mL). After distillation under an inert atmosphere of argon, **181** (8.97 mmol, 2.38 g, 78 %) was obtained as a colorless oil.

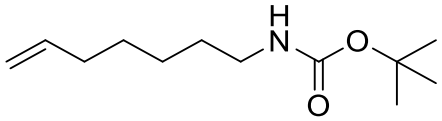
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 0.97 (br. s, 2 H), 1.09-1.22 (m, 2 H), 2.06 (q $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 2.11-2.23 (m, 2 H), 3.37 (s, 2 H), 4.88-5.05 (m, 2 H), 5.75 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.7 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 7.15-7.25 (m, 6 H), 7.28-7.39 (m, 4 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 23.1 ($CH_2$), 33.9 ($CH_2$), 35.9 ($CH_2$), 49.0 ($CH_2$), 51.8 (C), 114.3 ($CH_2$), 125.7 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 138.3 (CH), 146.1 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 265 (43) $[M]^+$, 249 (17) $[C_{19}H_{21}]^+$, 81 (100) $[C_6H_9]^+$, 77 (54) $[C_6H_5]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[90]

**195**-**Boc: *tert*-Butyl hept-6-en-1-ylcarbamate**



$C_{12}H_{23}NO_2$
MW: 213.32
**195-Boc**

In dry methylene chloride (20 mL) **174** (14.44 mmol, 1.63 g) was mixed with triethylamine (17.30 mmol, 1.75 g) under an inert atmosphere of argon. After adding di-*tert*-butyl dicarbonate (15.80 mmol, 3.45 g) the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated and the residue was fractionally distilled. **195-Boc** was obtained as a colorless solid (11.97 mmol, 2.55 g, 83 %) and used without further purification.[88]

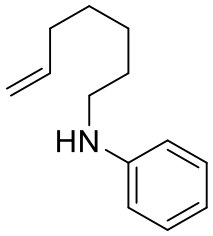
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.01-1.08 (m, 2 H), 1.35-1.53 (m, 12 H), 2.05 (q, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 2.52-2.60 (m, 1 H), 3.03-3.16 (m, 2 H), 4.52 (br. s, 1 H), 4.89-5.03 (m, 2 H), 5.78 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 26.0 ($CH_2$), 28.4 ($CH_3$), 29.5 ($CH_2$), 33.3 ($CH_2$), 40.4 ($CH_2$), 46.2 ($CH_2$), 79.0 (C), 114.6 ($CH_2$), 138.5 (CH), 155.9 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 213 (8) $[M]^+$, 112 (100) $[C_7H_{14}N]^+$.

### 8.6.5 Synthesis of Secondary Aminoalkenes

**12: *N*-(6-Hepten-1-yl)aniline**




$C_{13}H_{19}N$
MW: 189.30
**12**

General procedure N was used to synthesize **12** from **174** (14.00 mmol, 1.59 g), bromobenzene (**12**-**Hal**, 10.00 mmol, 1.57 g), $Pd(OAc)_2$ (0.05 mmol, 11 mg), JohnPhos (0.10 mmol, 30 mg), NaO*t*Bu (14.00 mmol, 1.35 g) and toluene (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 100:1) and distillation, **12** (8.49 mmol, 1.61 g, 85 %) was obtained as a colorless liquid.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.39-1.57 (m, 4 H), 1.65 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 2.10 (q, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 2 H), 3.13 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 3.61 (br. s, 1 H), 4.95-5.09 (m, 2 H), 5.84 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 6.62 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H), 6.72 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.20 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H) ppm.

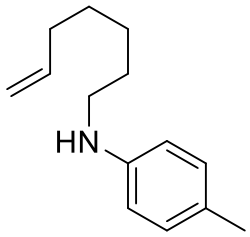
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 26.6 ($CH_2$), 28.7 ($CH_2$), 29.4 ($CH_2$), 33.7 ($CH_2$), 43.9 ($CH_2$), 112.6 (CH), 114.4 ($CH_2$), 117.1 (CH), 129.2 (CH), 138.8 (CH), 148.4 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3412, 3076, 3052, 3021, 2975, 2930, 2856, 1639, 1603, 1506, 1476, 1320, 1255, 1179, 1153, 993, 910, 749, 692 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 189 (14) $[M]^+$, 132 (14) $[C_9H_{10}N]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (15) $[C_6H_5]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[13]

**182: *N*-(6-Hepten-1-yl)-4-methylaniline**




$C_{14}H_{21}N$
MW: 203.33
**182**

General procedure N was used to synthesize **182** from **174** (41.80 mmol, 4.73 g), 1-bromo-4-methylbenzene (**182**-**Hal**, 29.90 mmol, 5.11 g), $Pd(OAc)_2$ (0.15 mmol, 34 mg), JohnPhos (0.30 mmol, 90 mg), NaO*t*Bu (41.80 mmol, 4.02 g) and toluene (60.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 100:1) and distillation, **182** (24.22 mmol, 4.92 g, 81 %) was obtained as a colorless liquid.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.37-1.56 (m, 4 H), 1.64 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 2.09 (q, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 3.11 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 3.47 (br. s, 1 H), 4.94-5.08 (m, 2 H), 5.84 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 6.56 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H), 7.01 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm.

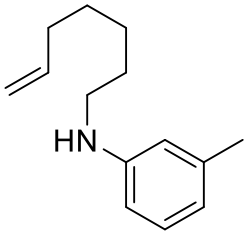
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 20.4 ($CH_3$), 26.6 ($CH_2$), 28.7 ($CH_2$), 29.4 ($CH_2$), 33.7 ($CH_2$), 44.3 ($CH_2$), 112.9 (CH), 114.4 ($CH_2$), 126.3 (C), 129.7 (CH), 138.8 (CH), 146.2 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3412, 2975, 2928, 2856, 1640, 1606, 1590, 1510, 1491, 1328, 1304, 1180, 993, 910, 768, 692 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 203 (12) $[M]^+$, 146 (9) $[C_{10}H_{12}N]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (14) $[C_7H_7]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[90]

**183: *N*-(6-Hepten-1-yl)-3-methylaniline**




$C_{14}H_{21}N$
MW: 203.33
**183**

General procedure N was used to synthesize **183** from **174** (14.00 mmol, 1.59 g), 1-bromo-3-methylbenzene (**183**-**Hal**, 10.00 mmol, 1.71 g), $Pd(OAc)_2$ (0.05 mmol, 11 mg), JohnPhos (0.10 mmol, 30 mg), NaO*t*Bu (14.00 mmol, 1.35 g) and toluene (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 20:1) and distillation, **183** (7.80 mmol, 1.59 g, 78 %) was obtained as a colorless liquid.

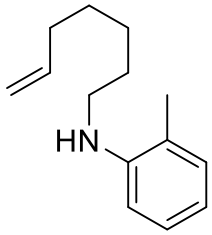
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.40-1.51 (m, 4 H), 1.64 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 2.10 (q, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 3.12 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 3.57 (br. s, 1 H), 4.95-5.08 (m, 2 H), 5.84 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 6.42-6.47 (m, 2 H), 6.54 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 1 H), 7.09 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 21.6 ($CH_3$), 26.6 ($CH_2$), 28.7 ($CH_2$), 29.4 ($CH_2$), 33.7 ($CH_2$), 43.9 ($CH_2$), 109.8 (CH), 113.4 (CH), 114.4 ($CH_2$), 118.0 (CH), 129.1 (CH), 138.8 (CH), 138.9 (C), 148.5 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3409, 3075, 3016, 2999, 2976, 2928, 2857, 1639, 1619, 1522, 1479, 1318, 1252, 1182, 1125, 994, 910, 807 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 203 (8) $[M]^+$, 146 (3) $[C_{10}H_{12}N]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (8) $[C_7H_7]^+$.

**184: *N*-(6-Hepten-1-yl)-2-methylaniline**




$C_{14}H_{21}N$
MW: 203.33
**184**

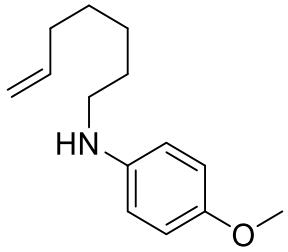
General procedure N was used to synthesize **184** from **174** (14.00 mmol, 1.59 g), 1-bromo-2-methylbenzene (**184**-**Hal**, 10.00 mmol, 1.71 g), $Pd(OAc)_2$ (0.05 mmol, 11 mg), JohnPhos (0.10 mmol, 30 mg), NaO*t*Bu (14.00 mmol, 1.35 g) and toluene (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 100:1) and distillation, **184** (8.30 mmol, 1.69 g, 83 %) was obtained as a colorless liquid.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.46-1.57 (m, 4 H), 1.74 (quin, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 2 H), 2.11-2.18 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 3.21 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 3.51 (br. s, 1 H), 4.99-5.12 (m, 2 H), 5.83-5.93 (m, 1 H), 6.67 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H), 6.71 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.11 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.19 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 17.4 ($CH_3$), 26.6 ($CH_2$), 28.6 ($CH_2$), 29.4 ($CH_2$), 33.7 ($CH_2$), 43.8 ($CH_2$), 109.5 (CH), 114.4 ($CH_2$), 116.6 (CH), 121.6 (C), 127.1 (CH), 129.9 (CH), 138.7 (CH), 146.3 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 203 (29) $[M]^+$, 146 (14) $[C_{10}H_{12}N]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (34) $[C_7H_7]^+$.

**185: *N*-(6-Hepten-1-yl)-4-methoxyaniline**




$C_{14}H_{21}NO$
MW: 219.33
**185**

General procedure N was used to synthesize **185** from **174** (14.00 mmol, 1.59 g), 1-bromo-4-methoxybenzene (**185**-**Hal**, 10.01 mmol, 1.87 g), $Pd(OAc)_2$ (0.05 mmol, 11 mg), JohnPhos (0.10 mmol, 30 mg), NaO*t*Bu (14.00 mmol, 1.35 g) and toluene (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 100:1) and distillation, **185** (6.41 mmol, 1.41 g, 64 %) was obtained as a colorless liquid.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.38-1.50 (m, 4 H), 1.63 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 2.09 (q, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 2 H), 3.08 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 3.28 (br. s, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.94-5.06 (m, 2 H), 5.83 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.1 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 6.59 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 2 H), 6.80 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 2 H) ppm.

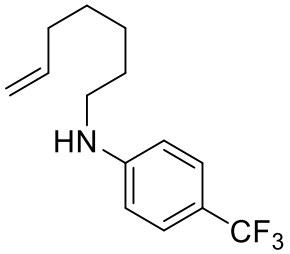
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 26.6 ($CH_2$), 28.7 ($CH_2$), 29.5 ($CH_2$), 33.6 ($CH_2$), 44.9 ($CH_2$), 55.8 ($CH_3$), 114.0 (CH), 114.4 ($CH_2$), 114.8 (CH), 138.8 (CH), 142.7 (C), 151.9 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3399, 3078, 3029, 2995, 2950, 2859, 2830, 2068, 1842, 1642, 1621, 1589, 1534, 1505, 1481, 1437, 1406, 1371, 1330, 1295, 1258, 1225, 1182, 1116, 1096, 1044, 1030, 993, 918, 903, 674 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 219 (27) $[M]^+$, 136 (100) $[C_8H_{10}NO]^+$, 108 (14) $[C_7H_8O]^+$, 76 (3) $[C_6H_4]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[90]

**186: *N*-(6-Hepten-1-yl)-4-(trifluoromethyl)aniline**




$C_{14}H_{18}F_3N$
MW: 257.30
**186**

General procedure N was used to synthesize **186** from **174** (14.00 mmol, 1.59 g), 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene (**186**-**Hal**, 10.00 mmol, 2.25 g), $Pd(OAc)_2$ (0.05 mmol, 11 mg), JohnPhos (0.10 mmol, 30 mg), NaO*t*Bu (14.00 mmol, 1.35 g) and toluene (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 100:1) and distillation, **186** (7.11 mmol, 1.83 g, 71 %) was obtained as a colorless liquid.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.38-1.50 (m, 4 H), 1.64 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 2.09 (q, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 2 H), 3.15 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 3.99 (br. s, 1 H), 4.95-5.06 (m, 2 H), 5.82 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 6.59 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.6 Hz, 2 H), 7.40 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 2 H) ppm.

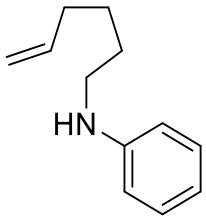
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 26.5 ($CH_2$), 28.6 ($CH_2$), 29.1 ($CH_2$), 33.6 ($CH_2$), 43.4 ($CH_2$), 111.6 (CH), 114.6 ($CH_2$), 118.4 (q, $^2J_{C,F}$ = 32.6 Hz, C), 125.0 (q, $^1J_{C,F}$ = 270.2 Hz, C), 126.6 (q, $^3J_{C,F}$ = 3.7 Hz, CH), 138.7 (CH), 150.8 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3431, 3080, 2942, 2851, 1639, 1612, 1535, 1524, 1488, 1410, 1329, 1277, 1259, 1190, 1163, 1112, 915, 824 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 257 (7) $[M]^+$, 174 (100) $[C_8H_7NF_3]^+$, 145 (2) $[C_7H_4F_3]^+$, 76 (8) $[C_6H_4]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[90]

**187: *N*-(5-Hexen-1-yl)aniline**




$C_{12}H_{17}N$
MW: 175.28
**187**

General procedure N was used to synthesize **187** from **172** (15.12 mmol, 1.50 g), bromobenzene (**12**-**Hal**, 10.80 mmol, 1.70 g), $Pd(OAc)_2$ (0.05 mmol, 11 mg), JohnPhos (0.11 mmol, 33 mg), NaO*t*Bu (15.10 mmol, 1.45 g) and toluene (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 100:1) and distillation, **187** (10.05 mmol, 1.76 g, 93 %) was obtained as a colorless liquid.

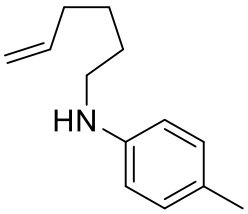
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.50-1.58 (m, 2 H), 1.63-1.74 (m, 2 H), 2.14 (q, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 3.15 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 3.61 (br. s, 1 H), 4.99-5.10 (m, 2 H), 5.85 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 6.63 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H), 6.73 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.21 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 26.4 ($CH_2$), 29.0 ($CH_2$), 33.5 ($CH_2$), 43.8 ($CH_2$), 112.6 (CH), 114.7 ($CH_2$), 117.1 (CH), 129.2 (CH), 138.5 (CH), 148.4 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 175 (6) $[M]^+$, 132 (21) $[C_9H_{10}N]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (37) $[C_6H_5]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[90]

**188: *N*-(5-Hexen-1-yl)-4-methylaniline**




$C_{13}H_{19}N$
MW: 189.30
**188**

General procedure N was used to synthesize **188** from **172** (3.49 mmol, 0.35 g), 1-bromotoluene (**182**-**Hal**, 2.50 mmol, 0.43 g), $Pd(OAc)_2$ (0.01 mmol, 2.25 mg), JohnPhos (0.03 mmol, 8.95 mg), NaO*t*Bu (3.50 mmol, 0.34 g) and toluene (10.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 100:1) and distillation, **188** (2.38 mmol, 0.45 g, 95 %) was obtained as a colorless liquid.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.48-1.56 (m, 2 H), 1.60-1.72 (m, 2 H), 2.12 (q, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 3.11 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 4.95-5.08 (m, 2 H), 5.83 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 6.56 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H), 7.00 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H) ppm.

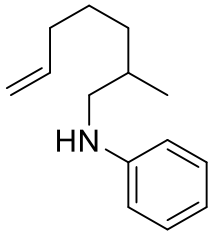
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 20.4 ($CH_3$), 26.4 ($CH_2$), 29.0 ($CH_2$), 33.5 ($CH_2$), 44.2 ($CH_2$), 112.9 (CH), 114.7 ($CH_2$), 126.4 (C), 129.7 (CH), 138.6 (CH), 146.1 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3402, 3018, 2934, 2859, 1623, 1522, 1515, 1320, 1300, 910, 808, $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 189 (8) $[M]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (11) $[C_7H_7]^+$, 76 (7) $[C_6H_4]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[90]

**189: *N*-(2-Methyl-6-hepten-1-yl)aniline**




$C_{14}H_{21}N$
MW: 203.33
**189**

General procedure N was used to synthesize **189** from **177** (10.00 mmol, 1.27 g), bromobenzene (**12**-**Hal**, 7.10 mmol, 1.12 g), $Pd(OAc)_2$ (0.04 mmol, 9 mg), JohnPhos (0.07 mmol, 21 mg), NaO*t*Bu (10.00 mmol, 0.96 g) and toluene (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 40:1) and distillation, **189** (5.89 mmol, 1.20 g, 83 %) was obtained as a colorless liquid.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 0.99 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 1.11-1.31 (m, 1 H), 1.35-1.58 (m, 3 H), 1.61-1.85 (m, 1 H), 1.99-2.17 (m, 2 H), 2.90 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 1 H), 3.06 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 1 H), 3.69 (br. s, 1 H), 4.91-5.08 (m, 2 H), 5.83 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 6.61 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 6.69 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.18 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H) ppm.

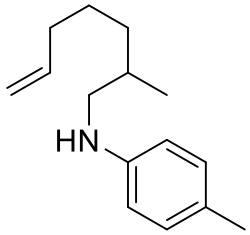
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 18.0 ($CH_3$), 26.2 ($CH_2$), 32.8 (CH), 34.0 ($CH_2$), 34.2 ($CH_2$), 50.3 ($CH_2$), 112.6 (CH), 114.5 ($CH_2$), 116.9 (CH), 129.2 (CH), 138.8 (CH), 148.5 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3422, 3053, 2928, 1640, 1603, 1507, 1460, 1431, 1320, 1260, 1089, 910, 803, 748, 692 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 203 (9) $[M]^+$, 146 (6) $[C_{10}H_{12}N]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (12) $[C_6H_5]^+$.

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{14}H_{22}N$) 204.1752 ($[M+H]^+$), found 204.1746.

**190: 4-Methyl-*N*-(2-methyl-6-hepten-1-yl)aniline**




$C_{15}H_{23}N$
MW: 217.36
**190**

General procedure N was used to synthesize **190** from **177** (10.00 mmol, 1.27 g), 1-bromo-4-methylbenzene (**182**-**Hal**, 7.10 mmol, 1.21 g), $Pd(OAc)_2$ (0.04 mmol, 9 mg), JohnPhos (0.07 mmol, 21 mg), NaO*t*Bu (10.00 mmol, 0.96 g) and toluene (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 50:1) and distillation, **190** (3.61 mmol, 0.78 g, 51 %) was obtained as a colorless liquid.

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 0.98 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 1.10-1.35 (m, 1 H), 1.38-1.59 (m, 3 H), 1.63-1.83 (m, 1 H), 2.00-2.13 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.88 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 1 H), 3.05 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 5.9 Hz, 1 H), 3.56 (br. s, 1 H), 4.91-5.08 (m, 2 H), 5.83 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 6.54 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H), 7.00 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H) ppm.

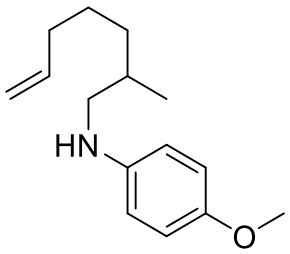
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 18.0 ($CH_3$), 20.3 ($CH_3$), 26.2 ($CH_2$), 32.7 (CH), 34.0 ($CH_2$), 34.2 ($CH_2$), 50.6 ($CH_2$), 112.8 (CH), 114.4 ($CH_2$), 126.1 (C), 129.7 (CH), 138.9 (CH), 146.3 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3416, 2926, 2861, 1640, 1619, 1522, 1460, 1379, 1317, 1302, 1259, 1182, 1088, 910, 806 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 217 (14) $[M]^+$, 160 (2) $[C_{11}H_{14}N]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (9) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{15}H_{24}N$) 218.1909 ($[M+H]^+$), found 218.1906.

**191: 4-Methoxy-*N*-(2-methyl-6-hepten-1-yl)aniline**




$C_{15}H_{23}NO$
MW: 233.35
**191**

General procedure N was used to synthesize **191** from **177** (10.00 mmol, 1.27 g), 1-bromo-4-methoxybenzene (**185**-**Hal**, 7.10 mmol, 1.33 g), $Pd(OAc)_2$ (0.04 mmol, 9 mg), JohnPhos (0.07 mmol, 21 mg), NaO*t*Bu (10.00 mmol, 0.96 g) and toluene (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 50:1) and distillation, **191** (2.27 mmol, 0.53 g, 32 %) was obtained as a colorless liquid.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 0.97 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 1.12-1.29 (m, 1 H), 1.32 (m, 3 H), 1.62-1.86 (m, 1 H), 1.99-2.13 (m, 2 H), 2.85 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 1 H), 3.01 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.1 Hz, $^3J_{H,H}$ = 5.9 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.89-5.07 (m, 2 H), 5.82 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 6.58 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 2 H), 6.79 (d, $^3J_{H,H}$ = 9.0 Hz, 2 H) ppm.

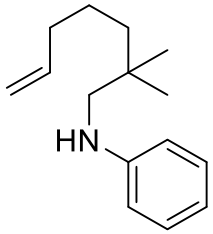
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 18.0 ($CH_3$), 26.2 ($CH_2$), 32.8 (CH), 34.0 ($CH_2$), 34.7 ($CH_2$), 51.4 ($CH_2$), 55.8 ($CH_3$), 114.0 (CH), 114.4 ($CH_2$), 114.9 (CH), 138.9 (CH), 142.8 (C), 151.9 (C) ppm.

IR (neat; NaCl): 1/$\lambda$ = 3409, 3075, 2929, 1640, 1619, 1514, 1463, 1379, 1235, 1180, 1039, 910, 818 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 233 (12) $[M]^+$, 136 (100) $[C_8H_{10}NO]^+$, 108 (6) $[C_7H_8O]^+$, 77 (2) $[C_6H_5]^+$.

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{15}H_{24}NO$) 234.1858 ($[M+H]^+$), found 234.1852.

**192: *N*-(2,2-Dimethyl-6-hepten-1-yl)aniline**




$C_{15}H_{23}N$
MW: 217.36
**192**

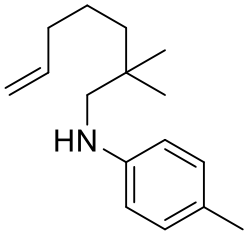
General procedure N was used to synthesize **192** from **39** (12.27 mmol, 1.73 g), bromobenzene (**12**-**Hal**, 8.90 mmol, 1.40 g), $Pd(OAc)_2$ (0.05 mmol, 11 mg), JohnPhos (0.09 mmol, 27 mg), NaO*t*Bu (12.30 mmol, 1.18 g) and toluene (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 50:1) and distillation, **192** (8.19 mmol, 1.78 g, 92 %) was obtained as a colorless liquid.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 0.99 (s, 6 H), 1.30-1.37 (m, 2 H), 1.37-1.46 (m, 2 H), 2.07 (q, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 2.92 (s, 2 H), 3.60 (br. s, 1 H), 4.95-5.08 (m, 2 H), 5.84 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 6.65 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 6.71 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.20 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 23.3 ($CH_2$), 25.5 ($CH_3$), 34.0 (C), 34.5 ($CH_2$), 39.5 ($CH_2$), 54.0 ($CH_2$), 112.6 (CH), 114.5 ($CH_2$), 116.9 (CH), 129.2 (CH), 138.9 (CH), 149.0 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 217 (6) $[M]^+$, 146 (9) $[C_{10}H_{12}N]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (17) $[C_6H_5]^+$.

**193: *N*-(2,2-Dimethyl-6-hepten-1-yl)-4-methylaniline**




$C_{16}H_{25}N$
MW: 231.38
**193**

General procedure N was used to synthesize **193** from **39** (12.29 mmol, 1.74 g), 1-bromo-4-methylbenzene (**181**-**Hal**, 8.80 mmol, 1.51 g), $Pd(OAc)_2$ (0.04 mmol, 9 mg), JohnPhos (0.09 mmol, 27 mg), NaO*t*Bu (12.30 mmol, 1.18 g) and toluene (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 40:1) and distillation, **193** (4.67 mmol, 1.08 g, 53 %) was obtained as a colorless liquid.

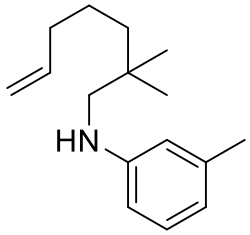
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 0.99 (s, 6 H), 1.30-1.36 (m, 2 H), 1.38-1.48 (m, 2 H), 2.08 (q, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.91 (s, 2 H), 3.48 (br. s, 1 H), 4.97-5.10 (m, 2 H), 5.79-5.91 (m, 1 H), 6.59 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H), 7.02 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 20.3 ($CH_3$), 23.3 ($CH_2$), 25.5 ($CH_3$), 34.0 (C), 34.5 ($CH_2$), 39.5 ($CH_2$), 54.4 ($CH_2$), 112.8 (CH), 114.5 ($CH_2$), 126.0 (C), 129.6 (CH), 138.9 (CH), 146.8 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 231 (10) $[M]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (14) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{16}H_{26}N$) 232.2065 ($[M+H]^+$), found 232.2061.

**194: *N*-(2,2-Dimethyl-6-hepten-1-yl)-3-methylaniline**




$C_{16}H_{25}N$
MW: 231.38
**194**

General procedure N was used to synthesize **194** from **39** (12.29 mmol, 1.737 g), 1-bromo-3-methylbenzene (**183**-**Hal**, 8.80 mmol, 1.51 g), $Pd(OAc)_2$ (0.04 mmol, 9 mg), JohnPhos (0.09 mmol, 27 mg), NaO*t*Bu (12.30 mmol, 1.18 g) and toluene (20.0 mL). After flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 40:1) and distillation, **194** (7.40 mmol, 1.71 g, 84 %) was obtained as a colorless liquid.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 0.98 (s, 6 H), 1.30-1.36 (m, 2 H), 1.36-1.45 (m, 2 H), 2.06 (q, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.91 (s, 2 H), 3.55 (br. s, 1 H), 4.93-5.09 (m, 2 H), 5.83 (ddt, $^3J_{H,H}$ = 17.1 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 6.43-6.49 (m, 2 H), 6.53 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 1 H), 7.08 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 21.6 ($CH_3$), 23.3 ($CH_2$), 25.5 ($CH_3$), 34.0 (C), 34.5 ($CH_2$), 39.5 ($CH_2$), 54.0 ($CH_2$), 109.8 (CH), 113.4 (CH), 114.5 ($CH_2$), 117.8 (CH), 129.1 (CH), 138.9 (CH), 138.9 (C), 149.0 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 231 (6) $[M]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (11) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{16}H_{26}N$) 232.2065 ($[M+H]^+$), found 232.2062.

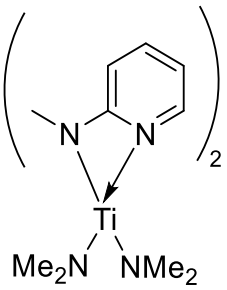
## 8.7 Synthesis of Titanium Complexes

### 8.7.1 General Procedure

**Synthesis of titanium complex – General Procedure O**: A solution of the titanium precursor (5.00 mmol) in the appropriate dry solvent (25.0 mL) was stirred under an inert atmosphere of argon at room temperature before the ligand (5.00 mmol or 10.00 mmol) was added very slowly via a dropping funnel. After the resulting mixture had been stirred at room temperature overnight, all volatiles materials were removed under vacuum to give the complex.

### 8.7.2 Synthesis of Titanium Complexes

**II: Bis(dimethylamino)(methyl(pyridine-2-yl)amino)titanium**



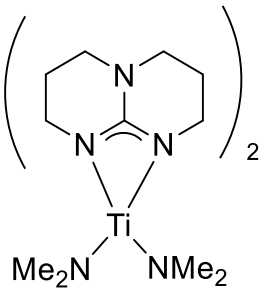

$C_{10}H_{19}N_4Ti$
MW: 243.16
**II**

General procedure O was used to synthesize **II** from $Ti(NMe_2)_4$ (5.00 mmol, 1.12 g), **53** (10.00 mmol, 1.08 g), and dry diethyl ether (25.0 mL). **II** (4.30 mmol, 1.05 g, 86 %) was obtained as a bright red solid and was used without further purification.

$^1$H NMR (500 MHz, $C_6D_6$, 25 °C): $\delta$ = 3.21 (s, 6 H), 3.38 (s, 12 H), 5.82-5.88 (m, 2 H), 5.91 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.6 Hz, 2 H), 6.93-6.99 (m, 2 H), 7.47-7.52 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $C_6D_6$, 25 °C): $\delta$ = 35.2 ($CH_3$), 46.7 ($CH_3$), 101.7 (CH), 107.9 (CH), 139.0 (CH), 144.1 (CH), 168.7 (C) ppm.

**VI: Bis(dimethylamino)(3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-1(6*H*)-yl)titanium**



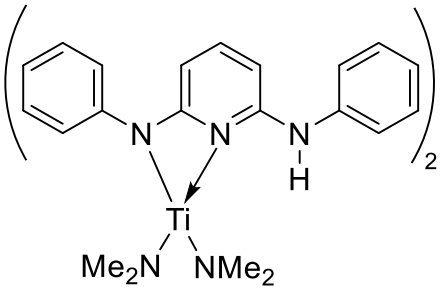

$C_{11}H_{24}N_5Ti$
MW: 274.21
**VI**

General procedure O was used to synthesize **VI** from $Ti(NMe_2)_4$ (5.00 mmol, 1.12 g), **207** (10.00 mmol, 1.39 g), and dry *n*-hexane (25.0 mL). **VI** (4.20 mmol, 1.15 g, 84 %) was obtained as a bright yellow solid and was used without further purification.

$^1$H NMR (500 MHz, $C_6D_6$, 25 °C): $\delta$ = 1.63 (quin, $^3J_{H,H}$ = 5.8 Hz, 8 H), 2.63 (t, $^3J_{H,H}$ = 5.9 Hz, 8 H), 3.42 (t, $^3J_{H,H}$ = 5.7 Hz, 8 H), 3.65 (s, 12 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $C_6D_6$, 25 °C): $\delta$ = 24.3 ($CH_2$), 43.8 ($CH_2$), 47.1 ($CH_2$), 48.0 ($CH_3$), 159.8 (C) ppm.

**VII: Bis(dimethylamino)phenyl(6-(phenylamino)pyridin-2-yl)amino)-titanium**



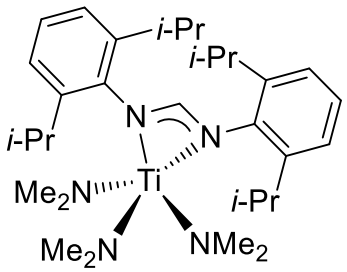

$C_{21}H_{26}N_5Ti$
MW: 396.34
**VII**

General procedure O was used to synthesize **VII** from $Ti(NMe_2)_4$ (5.00 mmol, 1.12 g), **122** (10.00 mmol, 2.61 g), and dry $Et_2O$ (25 mL). **VII** (3.98 mmol, 1.58 g, 80 %) was obtained as orange solid and was used without further purification.

$^1$H NMR (500 MHz, $C_6D_6$, 25 °C): $\delta$ = 3.30 (s, 12 H), 6.07 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H), 6.23 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H), 6.80-6.85 (m, 2 H), 6.89 (t, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H), 6.97 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 7.00-7.06 (m, 8 H), 7.27 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 4 H), 7.44 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 4 H), 7.58 (br. s, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $C_6D_6$, 25 °C): $\delta$ = 47.3 ($CH_3$), 94.5 (CH), 95.0 (CH), 122.1 (CH), 122.7 (CH), 123.5 (CH), 123.6 (CH), 128.3 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 140.5 (C), 140.9 (CH), 149.4 (C), 153.1 (C), 165.0 (C) ppm.

**X: Mono(formamidinate)complex**




$C_{31}H_{54}N_5Ti$
MW: 544.67
**X**

**151** (15.00 mmol, 5.47 g) was stirred at room temperature under an inert atmosphere of argon in dry toluene (50.0 mL), before a solution of $Ti(NMe_2)_4$ (15.00 mmol, 3.36 g) in toluene (25.0 mL) was added dropwise via dropping funnel. The resulting mixture as stirred at room temperature overnight and all volatile material was removed under vacuum to give the complex **X** as an orange solid (13.35 mmol, 7.27 g, 89 %) which was used without further purification.[83]

$^1$H NMR (500 MHz, $C_6D_6$, 25 °C, $Cp_2Fe$): $\delta$ = 1.26 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 24 H), 3.14 (s, 18 H), 3.54 (sept, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 4 H), 7.10-7.20 (m, 6 H), 7.69 (br. s, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $C_6D_6$, 25 °C): $\delta$ = 24.9 ($CH_3$), 27.9 (CH), 45.9 ($CH_3$), 123.5 (CH), 125.1 (CH), 128.3 (CH), 144.1 (C), 144.6 (C), 166.2 (CH) ppm.

### 8.7.3 In situ NMR

In a nitrogen filled glovebox, an oven dried 5 mL flask containing a magnetic stirring bar was charged with ferrocene (0.05 mmol, 10 mg, internal standard), deuterated solvent (1.0 mL) and solvent (1.0 mL). Then titanium precatalyst (0.89 mmol) and ligand (0.89 mmol or 1.78 mmol) were added and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight (15 h). In order to record the $^{1}$H NMR spectra, a sample of the reaction mixture (0.7 mL) was transferred to an oven dried Young NMR tube.

In addition, $^{1}$H NMR spectra of titanium precatalyst (0.89 mmol) and ferrocene (0.05 mmol, 10 mg, internal standard) dissolved in deuterated solvent (1.0 mL) and solvent (1.0 mL) as well as ligand (0.89 mmol) and ferrocene (0.05 mmol, 10 mg, internal standard) dissolved in deuterated solvent (1.0 mL) and solvent (1.0 mL) were recorded.

## 8.8 Hydroaminoalkylation

### 8.8.1 General Procedures

**General Procedure P:** An oven dried Schlenk tube equipped with a Teflon stopcock and a magnetic stirring bar was transferred into a nitrogen-filled glovebox and charged with catalyst (10 mol% or 5 mol%) and hexanes (0.5 mL). Afterwards the *N*-substituted arylamine (2.00 mmol), the alkene or styrene (3.00 mmol) and hexanes (0.5 mL) were added. After heating the mixture to the appropriate temperature for the appropriate time, the mixture was cooled to room temperature and methylene chloride (40 mL) was added. Then, the regioselectivity of the reaction was determined by GC (if applicable) and finally, the crude product was purified by flash chromatography ($SiO_2$).

**General Procedure Q:** An oven dried Schlenk tube equipped with a Teflon stopcock and a magnetic stirring bar was transferred into a nitrogen-filled glovebox and charged with catalyst (10 mol% or 5 mol%) and hexanes (0.5 mL). Afterwards, the dialkylamine (2.00 mmol), the styrene (3.00 mmol) and hexanes (0.5 mL) were added. After heating the mixture to the appropriate temperature for the appropriate time, the crude product was transferred to a 100 mL round-bottomed flask and the Schlenk tube was rinsed with methylene chloride (4 × 10.0 mL). The regioselectivity of the reaction was determined by GC and subsequently, the combined solutions were concentrated under vacuum to a total volume of 10.0 mL. The resulting mixture was then treated with aqueous NaOH solution (2 N, 10.00 mmol, 5.0 mL) and *p*-toluenesulfonyl chloride (3.00 mmol, 572 mg). The resulting biphasic mixture was stirred vigorously at room temperature for 20 h before the solution was partitioned between methylene chloride (50.0 mL) and water (20.0 mL). The formed layers were separated, the aqueous one was extracted with methylene chloride (3 × 10.0 mL) and the combined organic layers were dried with $MgSO_4$. After concentration under vacuum, the product was isolated by flash chromatography ($SiO_2$).

**General Procedure R:** An oven-dried Schlenk tube equipped with a Teflon stopcock and a magnetic stirring bar was transferred into a nitrogen-filled

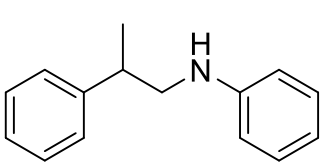
glovebox and charged with catalyst (10 mol%) and hexanes (1.0 mL). Afterwards, the aminoalkene (2.0 mmol) and hexanes (1.0 mL) were added. After heating the mixture to 140 °C for 96 h, the crude product was transferred to a 100 mL round-bottomed flask and the Schlenk tube was rinsed with methylene chloride (4 × 10.0 mL). The regioselectivity of the reaction was determined by GC and subsequently, the combined solutions were concentrated under vacuum to a total volume of 10.0 mL. The resulting mixture was then treated with 2 N aqueous NaOH solution (10.00 mmol, 5.0 mL) and *p*-toluenesulfonyl chloride (3.00 mmol, 572 mg). The resulting biphasic mixture was stirred vigorously at room temperature for 20 h before the solution was partitioned between methylene chloride (50.0 mL) and water (20.0 mL). The formed layers were separated, the aqueous one was extracted with methylene chloride (3 × 10.0 mL) and the combined organic layers were dried with $MgSO_4$. After concentration under vacuum, the product was isolated by flash chromatography ($SiO_2$).

**General Procedure S:** An oven-dried Schlenk tube equipped with a Teflon stopcock and a magnetic stirring bar was transferred into a nitrogen-filled glovebox and charged with catalyst (5 mol% or 10 mol%) and hexanes (1.0 mL). Afterwards the aminoalkene (2.00 mmol) and hexanes (1.0 mL) were added. After heating the mixture to 140 °C for 96 h, the mixture was cooled to room temperature and methylene chloride (40.0 mL) was added. Then the regioselectivity of the reaction was determined by GC (if applicable) and finally, the crude product was purified by flash chromatography ($SiO_2$).

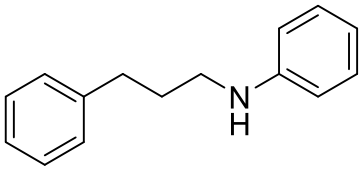
### 8.8.2 Intermolecular Hydroaminoalkylation of Styrene with Secondary Amines

**52a: *N*-(2-Phenylpropyl)aniline**

**52b: *N*-(3-Phenylpropyl)aniline**



$C_{15}H_{17}N$
MW: 211.31
**52a**



$C_{15}H_{17}N$
MW: 211.31
**52b**

General procedure P was used to synthesize **52a** and **52b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 312 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 20:1), **52a** and **52b** were isolated as yellow oils.

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS) **52a**: $\delta$ = 1.26 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 2.99 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1 H), 3.16 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1 H), 3.26 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.4 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.2 Hz, 1 H), 6.51 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H), 6.63 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.09 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 7.13-7.19 (m, 3 H), 7.25 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H) ppm; **52b**: $\delta$ = 1.94 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.73 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 3.14 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 3.59 (br. s, 1 H), 6.57 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H), 6.69 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.08-7.24 (m, 5 H), 7.24-7.34 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **52a**: $\delta$ = 19.7 ($CH_3$), 39.1 (CH), 51.0 ($CH_2$), 113.1 (CH), 117.5 (CH), 126.6 (CH), 127.2 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 144.4 (C), 147.8 (C) ppm; **52b**: $\delta$ = 31.0 ($CH_2$), 33.4 ($CH_2$), 43.5 ($CH_2$), 112.9 (CH), 117.4 (CH), 125.9 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 129.2 (CH), 141.6 (C), 148.1 (C) ppm.

IR (neat, NaCl, mixture of isomers): $1/\lambda$ = 3413, 3053, 3025, 2928, 2859, 1602, 1507, 1320, 1258, 748, 693 $cm^{-1}$.

GC/MS (mixture of isomers): *m*/*z* (%) = 221 (8) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (27) $[C_6H_5]^+$.

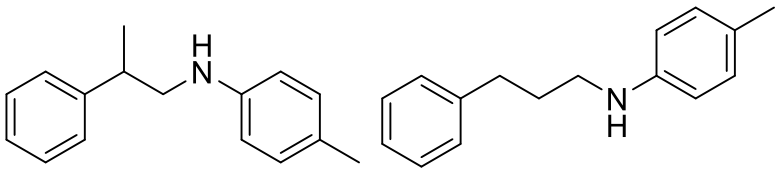
**Table 1**: Yields of **52a** + **52b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **52a**/**52b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) | - | - | - | - |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 334 | 1.58 | 79 | 32:68 |
| 3 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 322 | 1.52 | 76 | 34:66 |
| 4 | **II** (10 mol%) | 321 | 1.52 | 76 | 33:67 |
| 5 | **VII** (5 mol%) | 342[c] | 1.62[c] | 81[c] | 6:94 |
| 6 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | 388[d] | 1.84[d] | 92[d] | 98:2 |
| 7 | **X** (10 mol%) | 406 | 1.92 | 96 | 73:27 |

[a] Yield of isolated **52a** + **52b**. [b] GC analysis prior to chromatography. [c] Yield of isolated **52b**. [d] Yield of isolated **52a**.

**223a: 4-Methyl-*N*-(2-phenylpropyl)aniline**

**223b: 4-Methyl-*N*-(3-phenylpropyl)aniline**



$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**223a**



$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**223b**

General procedure P was used to synthesize **223a** and **223b** from 4-methyl-*N*-methylaniline (**213**, 2.00 mmol, 242 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 30:1), **223a** and **223b** were isolated as yellow oils.

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) **223a**: $\delta$ = 1.24 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.95 (sext, $^{3}J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1 H), 3.12 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 3.23 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 12.4 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 6.3 Hz, 1 H), 3.58 (br. s, 1 H), 6.43 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H), 6.89 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H), 7.10-7.17 (m, 3 H), 7.20-7.26 (m, 2 H) ppm; **223b**: $\delta$ = 1.86 (quin, $^{3}J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.65 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 3.05 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 6.44 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H), 6.90 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H), 7.08-7.16 (m, 3 H), 7.17-7.26 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **223a**: $\delta$ = 19.7 ($CH_3$), 20.4 ($CH_3$), 39.1 (CH), 51.5 ($CH_2$), 113.4 (CH), 126.5 (CH), 126.8 (C), 127.2 (CH), 128.6 (CH), 129.7 (CH), 144.5 (C), 145.5 (C) ppm; **223b**: $\delta$ = 20.4 ($CH_3$), 31.1 ($CH_2$), 33.4 ($CH_2$), 43.8 ($CH_2$), 113.0 (CH), 125.9 (CH), 126.5 (C), 128.4 (CH), 129.7 (CH), 141.7 (C), 146.0 (C) ppm.

IR (neat, NaCl) **223a**: 1/$\lambda$ = 3411, 3025, 2961, 2869, 1618, 1521, 1318, 1253, 1182, 1130, 998 $cm^{-1}$; **223b**: 1/$\lambda$ = 3408, 3025, 2922, 2860, 1618, 1521, 1317, 1254, 808, 747, 700 $cm^{-1}$.

GC/MS **223a**: *m*/*z* (%) = 225 (7) $[M]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (13) $[C_7H_7]^+$, 77 (12) $[C_6H_5]^+$; **223b**: *m*/*z* (%) = 225 (23) $[M]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (26) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (CI, *iso*-butane) **223a** and **223b**: *m*/*z* calcd. for ($C_{16}H_{20}N$) 226.1596 ($[M+H]^+$); found 226.1600.

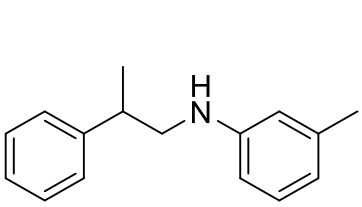
**Table 2**: Yields of **223a** + **2235b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **223a**/**223b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 140 | 0.62 | 31 | 39:61 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 63 | 0.28 | 14 | 31:69 |
| 3 | **VII** (5 mol%) | 329[c] | 1.46[c] | 73[c] | 5:95 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | 379[d] | 1.68[d] | 84[d] | 99:1 |

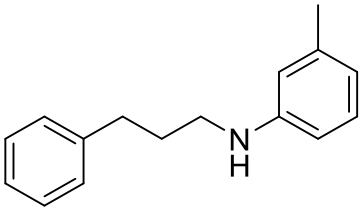
[a] Yield of isolated **223a** + **223b**. [b] GC analysis prior to chromatography. [c] Yield of isolated **223b**. [d] Yield of isolated **223a**.

### 224a: 3-Methyl-*N*-(2-phenylpropyl)aniline

### 224b: 3-Methyl-*N*-(3-phenylpropyl)aniline



$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**224a**



$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**224b**

General procedure P was used to synthesize **224a** and **224b** from 3-methyl-*N*-methylaniline (**214**, 2.00 mmol, 242 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 30:1), **224a** and **224b** were isolated as yellow oils.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) **224a**: $\delta$ = 1.26 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.97 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 1 H), 3.15 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 3.25 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.2 Hz, 1 H), 6.29-6.34 (m, 2 H), 6.44 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 6.94-7.00 (m, 1 H), 7.12-7.19 (m, 3 H), 7.21-7.28 (m, 2 H) ppm; **224b**: $\delta$ = 1.86 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.65 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 3.05 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 6.25-6.36 (m, 2 H), 6.44 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 1 H), 6.91-7.02 (m, 1 H), 7.06-7.15 (m, 3 H), 7.17-7.27 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **224a**: $\delta$ = 19.8 ($CH_3$), 21.6 ($CH_3$), 39.2 (CH), 51.0 ($CH_2$), 110.2 (CH) 113.8 (CH), 118.4 (CH), 126.6 (CH), 127.2 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (CH), 139.0 (C), 144.5 (C), 148.0 (C) ppm; **224b**: $\delta$ = 21.6 ($CH_3$), 31.0 ($CH_2$), 33.3 ($CH_2$), 43.4 ($CH_2$), 109.9 (CH), 113.5 (CH), 118.1 (CH), 125.9 (CH), 128.4 (CH), 129.0 (CH), 138.9 (C), 141.6 (C), 148.3 (C) ppm.

IR (neat, NaCl) **224a**: 1/$\lambda$ = 3413, 3082, 3027, 2961, 2870, 1605, 1510, 1326, 1267, 1180, 1122, 908 $cm^{-1}$; **224b**: 1/$\lambda$ = 3408, 3025, 2935, 2858, 1605, 1510, 1493, 1328, 1303, 769, 695 $cm^{-1}$.

GC/MS **224a**: *m*/*z* (%) = 225 (5) $[M]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (15) $[C_7H_7]^+$, 77 (7) $[C_6H_5]^+$; **224b**: *m*/*z* (%) = 225 (29) $[M]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (22) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (EI): **224a**: *m*/*z* calcd. for ($C_{16}H_{19}N$) 225.1517 ($[M]^+$), found 225.1512; **224b**: *m*/*z* calcd. for ($C_{16}H_{19}N$) 225.1517 ($[M]^+$), found 225.1514.

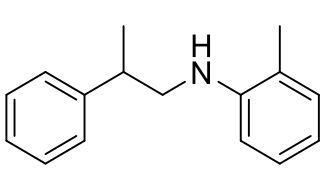
**Table 3**: Yields of **224a** + **224b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **224a**/**224b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 136 | 0.60 | 30 | 38:62 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 50 | 0.22 | 11 | 30:70 |
| 3 | **VII** (5 mol%) | 334[c] | 1.48[c] | 74[c] | 5:95 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | 419[d] | 1.86[d] | 93[d] | 99:1 |

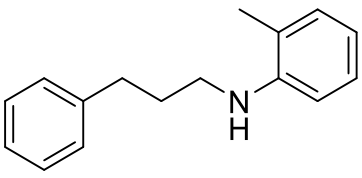
[a] Yield of isolated **224a** + **224b**. [b] GC analysis prior to chromatography. [c] Yield of isolated **224b**. [d] Yield of isolated **224a**.

**225a: 2-Methyl-*N*-(2-phenylpropyl)aniline**

**225b: 2-Methyl-*N*-(3-phenylpropyl)aniline**



$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**225a**



$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**225b**

General procedure P was used to synthesize **225a** and **225b** from 2-methyl-*N*-methylaniline (**215**, 2.00 mmol, 242 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol,

312 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 20:1), a mixture of **225a** and **225b** was isolated as a yellow oil.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS, mixture of the two regioisomers **225a**/**225b** and the double-α-alkylated amine **225c**) important signals of the minor regioisomer **225a**: $\delta$ = 1.35 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 3.05 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1 H), 3.15 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 1 H), 3.34 (dd, $^2J_{H,H}$= 12.1 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 1 H) ppm; important signals of the major regioisomer **225b**: $\delta$ = 1.98 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.74 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 3.17 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 6.56 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H), 6.63 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of the two regioisomers **225a**/**225b** and the double-α-alkylated amine **225c**) important signals of the minor regioisomer **225a**: $\delta$ = 19.5 ($CH_3$), 39.0 (CH), 50.9 ($CH_2$) ppm; important signals of the major regioisomer **225b**: $\delta$ = 17.3 ($CH_3$), 31.0 ($CH_2$), 33.5 ($CH_2$), 43.3 ($CH_2$) ppm.

IR (neat, mixture of the two regioisomers **225a**/**225b** and the double-α-alkylated amine **225c**): 1/$\lambda$ = 3411, 3059, 3024, 2928, 2855, 1605, 1513, 1317, 1260, 745, 699 $cm^{-1}$.

HRMS (CI, *iso*-butane, mixture of the two regioisomers **225a** and **225b**): *m*/*z* calcd. for ($C_{16}H_{20}N$) 226.1596 ($[M+H]^+$), found 226.1590.

**Table 4**: Yields of **225a** + **225b**.

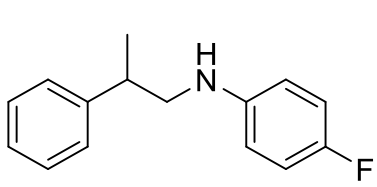
| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **225a**/**225b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 138[c] | 0.61[c] | 31[c] | 32.68 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 19 | 0.08 | 4 | 33:67 |
| 3 | **VII** (5 mol%) | - | - | - | - |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | - | - | - | |

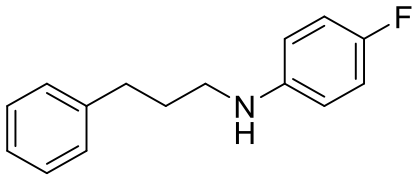
[a] Yield of isolated **225a** + **225b**. [b] GC analysis prior to chromatography. [c] In addition, double-alkylation of the amine occurred in the α-position to the nitrogen atom in 5 % yield.

**226a: 4-Fluoro-*N*-(2-phenylpropyl)aniline**

**226b: 4-Fluoro-*N*-(3-phenylpropyl)aniline**



$C_{15}H_{16}FN$
MW: 229.30
**226a**



$C_{15}H_{16}FN$
MW: 229.30
**226b**

General procedure P was used to synthesize **226a** and **226b** from 4-fluoro-*N*-methylaniline (**216**, 2.00 mmol, 250 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 30:1), **226a** and **226b** were isolated as yellow oils.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) **226a**: $\delta$ = 1.24 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 2.95 (sex, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 1 H), 3.10 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 3.21 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.1 Hz, 1 H), 3.35 (br. s, 1 H), 6.36-6.44 (m, 2 H), 6.78 (t, $^3J_{H,H}$ = 8.7 Hz, 2 H), 7.10-7.19 (m, 3 H), 7.25 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H) ppm; **226b**: $\delta$ = 1.86 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.65 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 3.02 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 6.38-6.46 (m, 2 H), 6.79 (t, $^3J_{H,H}$ = 8.7 Hz, 2 H), 7.07-7.15 (m, 3 H), 7.22 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **226a**: $\delta$ = 19.7 ($CH_3$), 39.1 (CH), 51.6 ($CH_2$), 113.7 (d, $^3J_{C,F}$ = 7.4 Hz, CH), 115.6 (d, $^2J_{C,F}$ = 22.3 Hz, CH), 126.6 (CH), 127.2 (CH), 128.7 (CH), 144.4 (C), 155.7 (d, $^1J_{C,F}$ = 234.8 Hz, C) ppm; **226b**: $\delta$ = 31.0 ($CH_2$), 33.4 ($CH_2$), 44.1 ($CH_2$), 113.6 (d, $^3J_{C,F}$ = 7.4 Hz,

CH), 115.6 (d, $^{2}J_{C,F}$ = 22.2 Hz, CH), 126.0 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 141.5 (C), 144.6 (C), 155.8 (d, $^{1}J_{C,F}$ = 234.9Hz, C) ppm.

IR (neat, NaCl) **226a**: 1/$\lambda$ = 3411, 3060, 3029, 2963, 2873, 1613, 1510, 1453, 1318, 1255, 1155, 1121, 1017 $cm^{-1}$; **226b**: 1/$\lambda$ = 3413, 3061, 3027, 2935, 2859, 1603, 1511, 1318, 1220, 819, 748, 700 $cm^{-1}$.

GC/MS **226a**: *m*/*z* (%)= 229 (11) $[M]^+$, 124 (100) $[C_7H_7NF]^+$, 95 (8) $[C_6H_4F]^+$; **226b**: *m*/*z* (%) = 229 (19) $[M]^+$, 124 (100) $[C_7H_7NF]^+$, 91 (17) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (EI) **226a**: *m*/*z* calcd. for ($C_{15}H_{16}NF$) 229.1267 ($[M]^+$), found 229.1261.

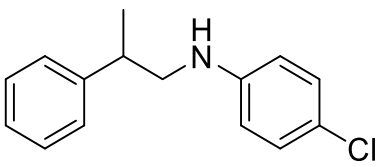
**Table 5**: Yields of **226a** + **226b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **226a**/**226b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 115 | 0.50 | 25 | 38:62 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 9 | 0.04 | 2 | 27:73 |
| 3 | **VII** (5 mol%) | 329[c] | 1.44[c] | 72[c] | 6:94 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | 367[d] | 1.60[d] | 80[d] | 99:1 |

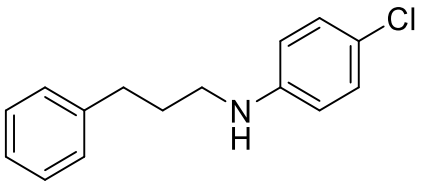
[a] Yield of isolated **226a** + **226b**. [b] GC analysis prior to chromatography. [c] Yield of isolated **226b**. [d] Yield of isolated **226a**.

**227a: 4-Chloro-*N*-(2-phenylpropyl)aniline**

**227b: 4-Chloro-*N*-(3-phenylpropyl)aniline**




$C_{15}H_{16}ClN$
MW: 245.75
**227a**




$C_{15}H_{16}ClN$
MW: 245.75
**227b**

General procedure P was used to synthesize **227a** and **227b** from 4-chloro-*N*-methylaniline (**217**, 2.00 mmol, 283 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 312 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 10:1), **227a** and **227b** were isolated as dark yellow oils.

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS) **227a**: $\delta$ = 1.25 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 2.95 (sext, $^{3}J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1 H), 3.11 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 3.22 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 12.4 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 6.1 Hz, 1 H), 3.51 (br. s, 1 H), 6.39 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 2 H), 7.01 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.7 Hz, 2 H), 7.10-7.19 (m, 3 H), 7.24 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H) ppm; **227b**: $\delta$ = 1.95 (quin, $^{3}J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.73 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 3.11 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 6.51 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.7 Hz, 2 H), 7.07-7.13 (m, 2 H), 7.16-7.23 (m, 3 H), 7.27-7.32 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **227a**: $\delta$ = 19.7 ($CH_3$), 39.1 (CH), 51.0 ($CH_2$), 114.0 (CH), 121.9 (C), 126.7 (CH), 127.2 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 144.2 (C), 146.5 (C) ppm; **227b**: $\delta$ = 30.7 ($CH_2$), 33.3 ($CH_2$), 43.8 ($CH_2$), 114.1 (CH), 122.1 (C), 126.0 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 141.4 (C), 146.4 (C) ppm.

IR (neat, NaCl) **227a**: 1/$\lambda$ = 3416, 3060, 3027, 2962, 2872, 1600, 1501, 1453, 1318, 1256, 1177, 1128, 1091 cm$^{-1}$; **227b**: 1/$\lambda$ = 3415, 3061, 3026, 2936, 2859, 1600, 1500, 1318, 1253, 1177, 815, 749, 700 cm$^{-1}$.

GC/MS **227a**: *m*/*z* (%) = 245 (6) $[M]^+$, 140 (100) $[C_7H_7NCl]^+$, 77 (11) $[C_6H_5]^+$; **227b**: *m*/*z* (%) = 245 (27) $[M]^+$, 140 (100) $[C_7H_7NCl]^+$, 91 (21) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (EI) **227b**: *m*/*z* calcd. for ($C_{15}H_{16}NCl$) 245.0971 ($[M]^+$), found 245.0969.

**Table 6**: Yields of **227a** + **227b**.

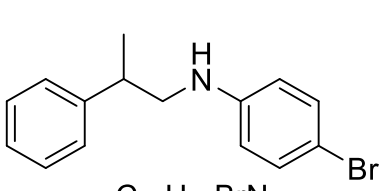
| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **227a**/**227b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 152 | 0.60 | 31 | 43:57 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 10 | 0.04 | 2 | 30:70 |
| 3 | **VII** (5 mol%) | 152[c] | 0.62[c] | 31[c] | 6:94 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | 398[d] | 1.62[d] | 81[d] | 99:1 |

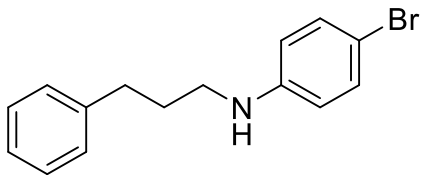
[a] Yield of isolated **227a** + **227b**. [b] GC analysis prior to chromatography. [c] Yield of isolated **227b**. [d] Yield of isolated **227a**.

**371a: 4-Bromo-*N*-(2-phenylpropyl)aniline**

**371b: 4-Bromo-*N*-(3-phenylpropyl)aniline**



$C_{15}H_{16}BrN$
MW: 290.20
**371a**



$C_{15}H_{16}BrN$
MW: 290.20
**371b**

General procedure P was used to synthesize **371a** from 4-bromo-*N*-methylaniline (**264**, 2.00 mmol, 372 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 30:1), **371a** was isolated as a dark yellow oil.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.33 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 3.03 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 1 H), 3.19 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.4 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 3.30 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.4 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.1 Hz, 1 H), 3.59 (br. s, 1 H), 6.39-6.46 (m, 2 H), 7.18-7.26 (m, 5 H), 7.33 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 19.7 ($CH_3$), 39.1 (CH), 50.8 ($CH_2$), 108.8 (C), 114.5 (CH), 126.7 (CH), 127.2 (CH), 128.7 (CH), 131.9 (CH), 144.2 (C), 147.0 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3414, 3026, 2961, 2928, 2870, 1594, 1496, 1453, 1318, 1257, 1178, 1128, 1072 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 289 (2) $[M]^+$, 185 (100) $[C_7H_8NBr]^+$, 105 (29) $[C_8H_9]^+$.

HRMS (EI): *m*/*z* calcd. for ($C_{15}H_{16}NBr$) 289.0466 ([M]$^+$), found 289.0455.

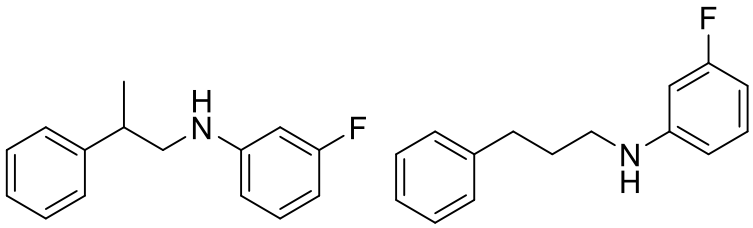
**Table 7**: Yields of **371a** + **371b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **371a**/**371b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **VII** (5 mol%) | - | - | - | - |
| 2 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | 412 | 1.42 | 71 | 99:1 |

[a] Yield of isolated **371a**. [b] GC analysis prior to chromatography.

**270a: 3-Fluoro-*N*-(2-phenylpropyl)aniline**

**270b: 3-Fluoro-*N*-(3-phenylpropyl)aniline**




$C_{15}H_{16}FN$
MW: 229.30
**270a**

$C_{15}H_{16}FN$
MW: 229.30
**270b**

General procedure P was used to synthesize **270b** from 3-fluoro-*N*-methylaniline (**265**, 2.00 mmol, 230 mg), styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg) and complex **VII** (0.10 mmol, 66 mg, 5 mol%) as catalyst. The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/$Et_2O$, 10:1), **270b** was isolated as a yellow oil (0.76 mmol, 175 mg, 38 %). Prior to flash chromatography, the ratio of **270a**/**270b** was determined to be 7:93.

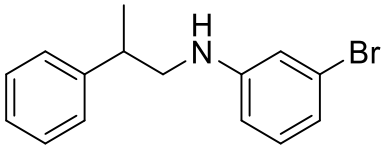
$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 1.87 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.66 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 3.05 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 3.75 (br. s, 1 H), 6.15-6.20 (m, 1 H), 6.23-6.26 (m, 1 H), 6.27-6.32 (m, 1 H), 6.97-7.03 (m, 1 H), 7.10-7.16 (m, 3 H), 7.19-7.25 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 30.8 ($CH_2$), 33.3 ($CH_2$), 43.3 ($CH_2$), 99.3 (d, $^2J_{C,F}$ = 25.3 Hz, CH), 103.6 (d, $^2J_{C,F}$ = 21.6, CH), 108.7 (CH), 126.0 (CH), 128.4 (d, $^3J_{C,F}$ = 12.5 Hz, CH), 130.2 (d, $^4J_{C,F}$ = 10.3 Hz, CH), 141.4 (C), 150.0 (d, $^3J_{C,F}$ = 10.6 Hz, C), 164.1 (d, $^1J_{C,F}$ = 242.5 Hz, C) ppm.

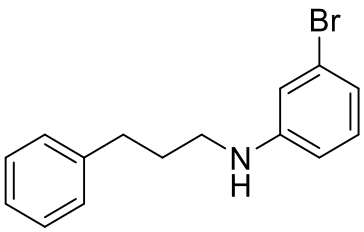
GC/MS: *m*/*z* (%) = 229 (14) $[M]^+$, 124 (100) $[C_7H_7NF]^+$, 105 (23) $[C_8H_9]^+$.

**271a: 3-Bromo-*N*-(2-phenylpropyl)aniline**

**271b: 3-Bromo-*N*-(3-phenylpropyl)aniline**




$C_{15}H_{16}BrN$
MW: 290.20
**271a**




$C_{15}H_{16}BrN$
MW: 290.20
**271b**

General procedure P was used to synthesize **271b** from 3-bromo-*N*-methylaniline (**267**, 2.00 mmol, 372 mg), styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg) and complex **VII** (0.10 mmol, 66 mg, 5 mol%) as catalyst. The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography (PE/$Et_2O$, 10:1), **271b** was isolated as a yellow oil (0.46 mmol, 134 mg, 23 %). Prior to flash chromatography, the ratio of **271a**/**271b** was determined to be 5:95.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.95 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7 Hz, 2 H), 2.74 (t, $^3J_{H,H}$ = 8 Hz, 2 H), 3.13 (t, $^3J_{H,H}$ = 7 Hz, 2 H), 3.79 (br. s, 1 H), 6.48 (dd, $^3J_{H,H}$ = 8 Hz, $^4J_{H,H}$ = 2 Hz, 1 H), 6.71 (t, $^4J_{H,H}$ = 2 Hz, 1 H), 6.78-6.83 (m, 1 H), 7.01 (t, $^3J_{H,H}$ = 8 Hz, 1 H), 7.19-7.25 (m, 3 H), 7.32 (t, $^3J_{H,H}$ = 8 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 31.0 ($CH_2$), 33.3 ($CH_2$), 43.2 ($CH_2$), 111.5 (CH), 115.1 (CH), 119.9 (CH), 123.3 (C), 126.0 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 130.4 (CH), 141.4 (C), 149.5 (C) ppm.

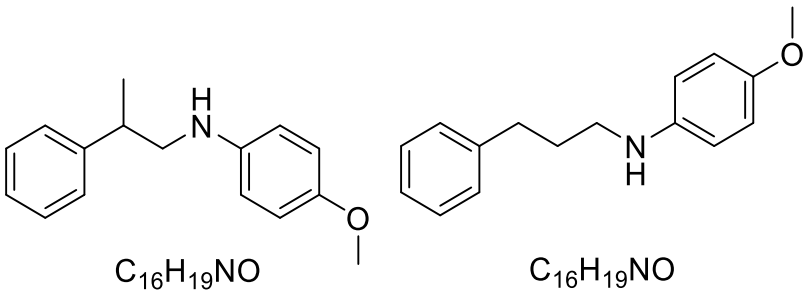
IR (neat, NaCl): $1/\lambda$ = 3414, 3025, 2929, 2857, 1597, 1497, 1323, 1068, 984, 761, 700 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 289 (25) $[M]^+$, 184 (100) $[C_7H_7NBr]^+$, 91 (64) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (EI): *m*/*z* calcd. for ($C_{15}H_{16}NBr$) 289.0466 ($[M]^+$), found 289.0467.

**27a: 4-Methoxy-*N*-(2-phenylpropyl)aniline**

**27b: 4-Methoxy-*N*-(3-phenylpropyl)aniline**



$C_{16}H_{19}NO$
MW: 241.33
**27a**



$C_{16}H_{19}NO$
MW: 241.33
**27b**

General procedure P was used to synthesize **27a** and **27b** from 4-methoxy-*N*-methylaniline (**26**, 2.00 mmol, 274 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 10:1), **27a** and **27b** were isolated as pale yellow oils.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS) **27a**: $\delta$ = 1.25 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 2.97 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 1 H), 3.12 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 3.22 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.1 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 6.45-6.49 (m, 2 H), 6.67-6.71 (m, 2 H), 7.13-7.18 (m, 3 H), 7.25 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 2 H) ppm; **27b**: $\delta$ = 1.93 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.73 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 3.10 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3H), 6.55 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 2 H), 6.77 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 2 H), 7.17-7.23 (m, 3 H), 7.29 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **27a**: $\delta$ = 19.8 ($CH_3$), 39.2 (CH), 52.0 ($CH_2$), 55.8 ($CH_3$), 114.4 (CH), 114.8 (CH), 126.6 (CH), 127.2 (CH), 128.6 (CH), 142.2 (C), 144.6 (C), 152.1 (C) ppm; **27b**: $\delta$ = 31.2 ($CH_2$), 33.4

($CH_2$), 44.4 ($CH_2$), 55.8 ($CH_3$), 114.1 (CH), 114.9 (CH), 125.9 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 141.7 (C), 142.6 (C), 152.0 (C) ppm.

IR (neat, NaCl) **27a**: 1/$\lambda$ = 3399, 3060, 3027, 2958, 2871, 1602, 1512, 1453, 1377, 1236, 1155, 1128, 1038 $cm^{-1}$; **27b**: 1/$\lambda$ = 3397, 3026, 2934, 2831, 1603, 1513, 1309, 1236, 1037, 819, 749, 700 $cm^{-1}$.

GC/MS **27a**: *m*/*z* (%) = 241 (14) $[M]^+$, 136 (100) $[C_6H_{10}NO]^+$, 77 (6) $[C_6H_5]^+$; **27b**: *m*/*z* (%) = 241 (24) $[M]^+$, 136 (100) $[C_8H_{10}NO]^+$, 108 (9) $[C_7H_8O]^+$, 91 (27) $[C_7H_7]^+$.

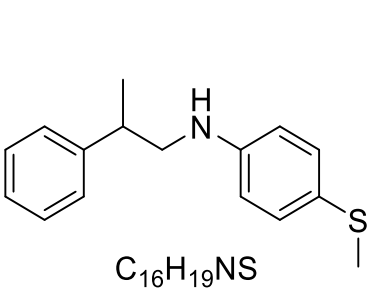
**Table 8**: Yields of **27a** + **27b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **27a**/**27b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 240 | 1.00 | 50 | 35:65 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 72 | 0.30 | 15 | 25:75 |
| 3 | **VII** (5 mol%) | 356[c] | 1.48[c] | 74[c] | 5:95 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | 439[d] | 1.83[d] | 91[d] | 99:1 |

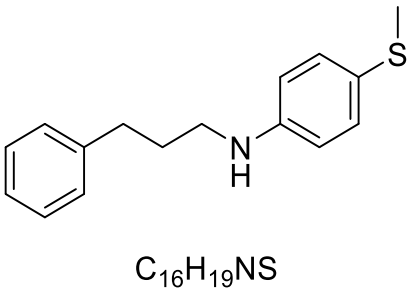
[a] Yield of isolated **27a** + **27b**. [b] GC analysis prior to chromatography. [c] Yield of isolated **27b**. [d] Yield of isolated **27a**.

**274a: 4-(Methylthio)-*N*-(2-phenylpropyl)aniline**

**274b: 4-(Methylthio)-*N*-(3-phenylpropyl)aniline**



$C_{16}H_{19}NS$
MW: 257.39
**274a**



$C_{16}H_{19}NS$
MW: 257.39
**274b**

General procedure P was used to synthesize **274a** and **274b** from *N*-methyl-4-(methylthio)aniline (**273**, 2.00 mmol, 307 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 30:1), **274a** and **274b** were isolated as yellow oils.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS) **274a**: $\delta$ = 1.35 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.09 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1 H), 3.24 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.5 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.5 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 1 H), 6.64 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 2 H), 7.16-7.29 (m, 5 H) ppm; **274b**: $\delta$ = 1.94 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.73 (t, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H), 3.13 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 3.77 (br. s, 1 H), 6.52 (d, $^3J_{H,H}$ = 9.1 Hz, 2 H), 7.17-7.23 (m, 5 H), 7.30 (t, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **274a**: $\delta$ = 18.7 ($CH_3$), 19.8 ($CH_3$), 38.8 ($CH_2$), 48.1 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 127.6 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 130.9 (C), 131.3 (C), 144.0 (C) ppm; **274b**: $\delta$ = 19.2 ($CH_3$), 30.9 ($CH_2$), 33.3 ($CH_2$), 43.5 ($CH_2$), 113.4 (CH), 124.1 (C), 126.0 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 131.6 (CH), 141.5 (C), 147.1 (C) ppm.

IR (neat, mixture of isomers): 1/$\lambda$ = 3407, 3059, 3024, 2918, 2857, 1599, 1502, 1314, 1252, 1183, 967, 815, 749, 700 $cm^{-1}$.

GC/MS (mixture of isomers): *m*/*z* (%) = 257 (39) $[M]^+$, 152 (100) $[C_8H_{10}NS]^+$, 91 (21) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (EI, mixture of isomers): *m*/*z* calcd. for ($C_{16}H_{19}NS$) 257.1238 ($[M]^+$), found 257.1236.

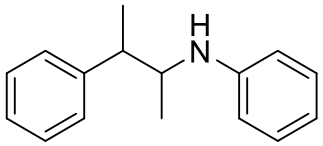
**Table 9**: Yields of **274a** + **274b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg) | Yield (mmol) | Yield (%) | Selectivity **274a**/**274b**[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **VII** (10 mol%) | 237[b] | 0.92[b] | 46[b] | 6:94 |
| 2 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | 134[c] | 0.52[c] | 26[c] | 99:1 |

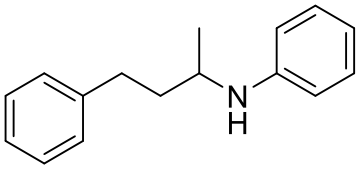
[a] GC analysis prior to chromatography. [b] Yield of isolated **274b**. [d] Yield of isolated **274a**.

**228a: *N*-(3-Phenylbutan-2-yl)aniline**

**228b: *N*-(4-Phenylbutan-2-yl)aniline**



$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**228a**



$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**228b**

General procedure P was used to synthesize **228a** and **228b** from *N*-ethylaniline (**219**, 2.00 mmol, 242 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 10:1), **228a** and **228b** were isolated as colorless oils.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS) **228a** (major diastereomer): $\delta$ = 0.97 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 3 H), 1.38 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 3 H), 3.01 (quin, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 1 H), 3.66 (quin, $^3J_{H,H}$ = 6.3 Hz, 1 H), 6.62 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H), 6.70 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 1 H), 7.16-7.21 (m, 3 H), 7.22-7.26 (m, 2 H), 7.28-7.31 (m, 2 H) ppm; **228b**: $\delta$ = 1.21 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.3 Hz, 3 H), 1.71-1.80 (m, 1 H), 1.82-1.92 (m, 1 H), 2.72 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H), 3.42 (br. s, 1 H), 3.49 (sext, $^3J_{H,H}$ = 6.3 Hz, 1 H), 6.53 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H), 6.66 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.10-7.22 (m, 5 H), 7.26-7.31 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **228a** (major diastereomer): $\delta$ = 17.2 ($CH_3$), 18.1 ($CH_3$), 43.7 (CH), 53.5 (CH), 126.4 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 129.4 (CH), 142.9 (C) ppm; **228b**: $\delta$ = 20.8 ($CH_3$), 32.5 ($CH_2$), 38.8 ($CH_2$), 47.9 (CH), 113.1 (CH), 116.9 (CH), 125.8 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 129.3 (CH), 142.0 (C), 147.5 (C) ppm.

IR (neat, NaCl) **228a**: 1/$\lambda$ = 3406, 3057, 3025, 2966, 2952, 1600, 1504, 1317, 1256, 867, 748, 699 $cm^{-1}$; **228b**: 1/$\lambda$ = 3404, 3053, 3025, 2963, 2925, 2858, 1602, 1506, 1319, 1259, 748, 694 $cm^{-1}$.

MS (CI, *iso*-butane) **228a**: *m*/*z* (%) = 226 (100) $[M+H]^+$, 120 (11) $[C_8H_{10}N]^+$, 105 (2) $[C_8H_9]^+$; **228b**: *m*/*z* (%) = 226 (100) $[M+H]^+$, 150 (2), 120 (2) $[C_8H_{10}N]^+$.

HRMS (CI, *iso*-butane, mixture of isomers): *m*/*z* calcd. for ($C_{16}H_{20}N$) 226.1596 ($[M+H]^+$), found 226.1591.

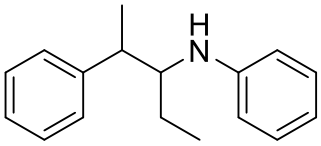
**Table 10**: Yields of **228a** + **228b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **228a**/**228b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 292 | 1.22 | 61 | 21:79 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 144 | 0.64 | 32 | 21:79 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 148[c] | 0.66[c] | 33[c] | 1:99 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | - | - | - | - |
| 5 | **X** (10 mol%) | 118 | 0.52 | 26 | 39:61 |

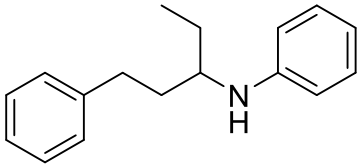
[a] Yield of isolated **228a** + **228b**. [b] GC analysis prior to chromatography. [c] Yield of isolated **228b**.

**229a: *N*-(2-Phenylpentan-3-yl)aniline**

**229b: *N*-(1-Phenylpentan-3-yl)aniline**



$C_{17}H_{21}N$
MW: 239.36
**229a**



$C_{17}H_{21}N$
MW: 239.36
**229b**

General procedure P was used to synthesize **229a** and **229b** from *N*-propylaniline (**153**, 2.00 mmol, 270 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by

flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 20:1), **229b** was isolated as a light yellow oil, whereas the minor regioisomer **229a** could not be isolated.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS) major regioisomer **229b**: $\delta$ = 0.91 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 3 H), 1.45-1.54 (m, 1 H), 1.57-1.65 (m, 1 H), 1.69-1.77 (m, 1 H), 1.81-1.88 (m, 1 H), 2.62-2.75 (m, 2 H), 3.31 (quin, $^3J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 1 H), 3.39 (br. s, 1 H), 6.51 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H), 6.64 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.11-7.18 (m, 5 H), 7.25 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) major regioisomer **229b**: $\delta$ = 10.2 ($CH_3$), 27.6 ($CH_2$), 32.5 ($CH_2$), 36.4 ($CH_2$), 53.7 (CH), 113.2 (CH), 116.9 (CH), 126.0 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 129.4 (CH), 142.4 (C), 148.2 (C) ppm.

IR (neat, NaCl, mixture of isomers): 1/$\lambda$ = 3405, 3083, 3054, 3024, 2961, 2873, 1600, 1504, 1320, 1275, 909, 746, 692 $cm^{-1}$.

HRMS (CI, *iso*-butane, mixture of isomers): *m*/*z* calcd. for ($C_{17}H_{22}N$) 240.1752 ($[M+H]^+$), found 240.1754.

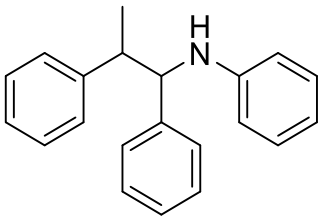
**Table 11**: Yields of **229a** + **229b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **229a**/**229b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 228 | 0.95 | 48 | 9:91 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 19 | 0.08 | 4 | 1:99 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 81 | 0.34 | 17 | 1:99 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | - | - | - | - |
| 5 | **X** (10 mol%) | 82 | 0.34 | 17 | 28:72 |

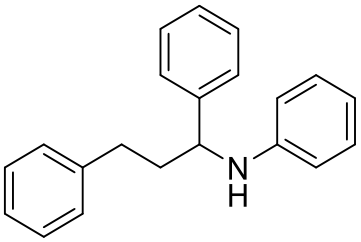
[a] Yield of isolated **229b**. [b] GC analysis prior to chromatography.

**230a: *N*-(1,2-Diphenylpropyl)aniline**

**230b: *N*-(1,3-Diphenylpropyl)aniline**



$C_{21}H_{21}N$
MW: 287.41
**230a**



$C_{21}H_{21}N$
MW: 287.41
**230b**

General procedure P was used to synthesize **230a** and **230b** from *N*-phenylbenzylamine (**220**, 2.00 mmol, 367 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 20:1), **230b** was isolated as a colorless oil, whereas the minor regioisomer **230a** could not be isolated.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 2.05-2.19 (m, 2 H), 2.63-2.77 (m, 2 H), 4.05 (br. s, 1 H), 4.34 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 1 H), 6.47 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H), 6.63 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.02-7.10 (m, 2 H), 7.13-7.24 (m, 4 H), 7.25-7.39 (m, 6 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 32.6 ($CH_2$), 40.2 ($CH_2$), 57.7 (CH), 113.2 (CH), 117.2 (CH), 126.0 (CH), 126.4 (CH), 127.0 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (CH), 141.4 (C), 143.8 (C), 147.2 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3413, 3083, 3056, 3025, 2921, 2856, 1602, 1505, 1317, 1258, 1180, 749, 699 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 287 (7) $[M]^+$, 182 (100) $[C_{13}H_{12}N]^+$, 91 (34) $[C_7H_7]^+$.

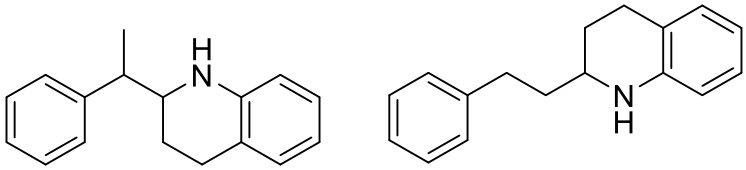
**Table 12**: Yields of **230a** + **230b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **230a**/**230b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 485 | 1.69 | 85 | 8:92 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 173 | 0.60 | 30 | 7:93 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 500 | 1.74 | 87 | 5:95 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | - | - | - | - |

[a] Yield of isolated **230b**. [b] GC analysis prior to chromatography.

**231a: 2-(1-Phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline**

**231b: 2-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline**



$C_{17}H_{19}N$
MW: 237.35
**231a**



$C_{17}H_{19}N$
MW: 237.35
**231b**

General procedure P was used to synthesize **231a** and **231b** from 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (**221**, 2.00 mmol, 266 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 30:1), a mixture of two diastereomers of **231a** and **231b** were isolated as yellow oils.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, signals of the major diastereomer) **231a**: $\delta$ = 1.30 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 1.47-1.58 (m, 1 H), 1.63-1.73 (m, 1 H), 2.59-2.67 (m, 2 H), 2.71-2.81 (m, 1 H), 3.30 (td, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 3.0 Hz, 1 H), 3.93 (br. s, 1 H), 6.42 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 6.53 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 6.84-6.91 (m, 2 H), 7.13-7.19 (m, 3 H), 7.26 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H) ppm; **231b**: $\delta$ = 1.56-1.66 (m, 1 H), 1.70-1.83 (m, 2 H), 1.89-1.97 (m, 1 H), 2.61-2.79 (m, 4 H), 3.18-3.27 (m, 1 H), 6.39 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 1 H), 6.54 (t, $^3J_{H,H}$ =

7.8 Hz, 1 H), 6.89 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 7.10-7.16 (m, 3 H), 7.19-7.26 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C, signals of the major diastereomer) **231a**: $\delta$ = 16.8 ($CH_3$), 25.9 ($CH_2$), 26.0 ($CH_2$), 44.2 (CH), 56.9 (CH), 114.4 (CH), 117.1 (CH), 121.5 (C), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 127.6 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 144.4 (C), 144.4 (C) ppm; **231b**: $\delta$ = 26.2 ($CH_2$), 27.9 ($CH_2$), 32.2 ($CH_2$), 38.2 ($CH_2$), 51.1 (CH), 114.2 (CH), 117.2 (CH), 121.4 (CH), 125.9 (CH), 126.7 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 141.8 (C), 144.3 (C) ppm.

IR (neat, NaCl) **231a**: 1/$\lambda$ = 3415, 3055, 3025, 2960, 2842, 1605, 1586, 1451, 1376, 1120, 1022 $cm^{-1}$; **231b**: 1/$\lambda$ = 3405, 3024, 2924, 2849, 1606, 1495, 1310, 1275, 747, 699 $cm^{-1}$.

GC/MS **231a**: *m*/*z* (%) = 237 (5) $[M]^+$, 132 (100) $[C_9H_{10}N]^+$, 77 (9) $[C_6H_5]^+$; **231b**: *m*/*z* (%) = = 237 (18) $[M]^+$, 132 (100) $[C_9H_{10}N]^+$, 91 (13) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (ESI+) **231a**: *m*/*z* calcd. for ($C_{17}H_{20}N$) 238.1596 ($[M+H]^+$), found 238.1601.

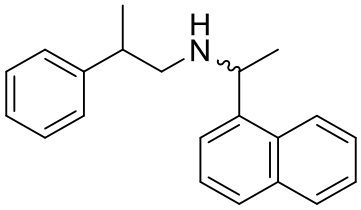
**Table 13**: Yields of **231a** + **231b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg) | Yield (mmol) | Yield (%) | Selectivity **231a**/**231b**[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | - | - | - | - |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | - | - | - | - |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 184[b] | 0.78[b] | 39[b] | 1:99 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | 347[c,d] | 1.46[c,d] | 73[c,d] | 99:1 |
| 5 | **X** (10 mol%) | 91[b] | 0.38[b] | 19[b] | 38:62 |

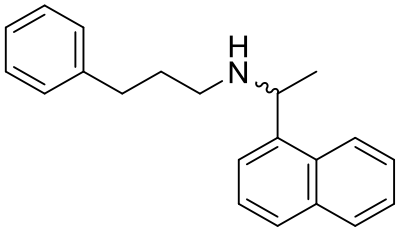
[a] GC analysis prior to chromatography. [b] Yield of isolated **231b**. [c] Yield of isolated **231a**. [d] The ratio of the two diastereomers was determined by GC analysis to be 84:16.

**291a: *N*-(1-(Naphthalen-1-yl)ethyl)-2-phenylpropan-1-amine**

**291b: *N*-(1-(Naphthalen-1-yl)ethyl)-3-phenylpropan-1-amine**



$C_{21}H_{23}N$
MW: 289.42
**291a**



$C_{21}H_{23}N$
MW: 289.42
**291b**

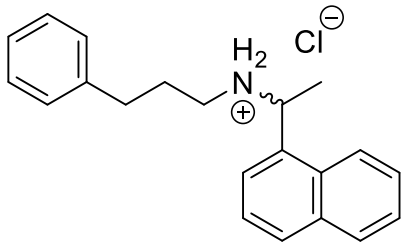
General procedure P was used to synthesize **291b** from *N*-methyl-1-(naphthalene-1-yl)ethan-1-amine (**(*R*)-156**, 2.00 mmol, 371 mg), styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg) and catalyst (**VII**, 0.20 mmol, 131 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 50:1), **291b** was isolated as a yellow oil (0.11 mmol, 31 mg, 5 %). Prior to flash chromatography, the ratio of **291a**/**291b** was determined to be 1:99.

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C) **291b**: $\delta$ = 1.43 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 3 H), 1.77 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 2 H), 2.48-2.63 (m, 4 H), 4.56 (q, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 1 H), 7.00-7.11 (m, 3 H), 7.14-7.20 (m, 2 H), 7.36-7.46 (m, 3 H), 7.59 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 1 H), 7.67 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 1 H), 7.80 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 1 H), 8.10 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) **291b**: $\delta$ = 23.5 ($CH_3$), 29.7 ($CH_2$), 33.6 ($CH_2$), 47.4 ($CH_2$), 53.6 (CH), 122.7 (CH), 122.9 (CH), 125.3 (CH), 125.7 (CH), 125.8 (CH), 127.2 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 129.0 (CH), 131.3 (C), 133.9 (C), 142.1 (C) ppm.

GC/MS **291b**: *m*/*z* (%) = 289 (3) $[M]^+$, 184 (100) $[C_{13}H_{14}N]^+$, 105 (16) $[C_8H_9]^+$.

**292b-Cl:** ***N*-(1-(Naphthalen-1-yl)ethyl)-3-phenylpropan-1-aminium chloride**



$C_{21}H_{24}ClN$
MW: 325.88
**291b-Cl**

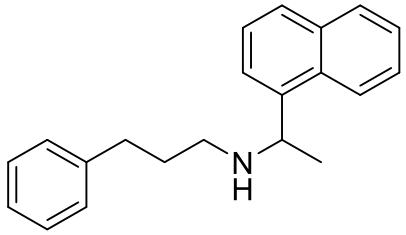
Under stirring, amine **291b** (0.03 mmol, 10 mg) was suspended in a small amount of ethanol (10.0 mL). Then, hydrogen chloride in diethyl ether (1 M) was added until a colorless solid precipitated which was finally filtered off and yielded **291b**-**Cl** (quantitative yield).[109]

$^{1}$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C) **291b-Cl**: $\delta$ = 1.99 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 2.19-2.34 (m, 2 H), 2.37-2.51 (m, 2 H), 2.62-2.82 (m, 2 H), 5.12-5.23 (m, 1 H), 6.96 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 7.02-7.14 (m, 3 H), 7.53-7.66 (m, 3 H), 7.88 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 7.91-7.98 (m, 2 H), 8.23 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 1 H), 10.0 (br. s, 1 H), 10.6 (br. s, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **291b-Cl**: $\delta$ = 21.4 ($CH_3$), 27.4 ($CH_2$), 32.6 ($CH_2$), 45.6 ($CH_2$), 53.5 (CH), 121.3 (CH), 125.0 (CH), 126.1 (CH), 126.1 (CH), 127.2 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 130.7 (C), 132.2 (C), 133.8 (C), 139.8 (C) ppm.

GC/MS **291b-Cl**: *m*/*z* (%) = 325 (3) $[M]^+$, 260 (53) $[C_{16}H_{19}NCl]^+$, 157 (19) $[C_{12}H_{13}]^+$, 77 (100) $[C_6H_5]^+$.

***rac*-291b: *N*-(1-(Naphthalen-1-yl)ethyl)-3-phenylpropan-1-amine**



$C_{21}H_{23}N$
MW: 289.42
***rac*-291b**

1-(1-Naphthyl)ethylamine (***rac*-156**, 12.00 mmol, 2.06 g) as well as 3-phenylpropanal (**292**, 3.00 mmol, 0.40 g) were dissolved in methanol (10.0 mL). At room temperature a solution of sodium cyanoborhydride (3.00 mmol, 0.19 g) and zinc(II) chloride (1.50 mmol, 0.21 g) in methanol (5.0 mL) was added and the solution was stirred under an inert atmosphere of argon for 2 h. The mixture was taken up in sodium hydroxide solution (0.1 N, 20.0 mL) and the methanol was evaporated. The aqueous solution was extracted with diethyl ether (3 × 30.0 mL) and the combined organic layers were washed with $H_2O$ (3 × 15.0 mL) and brine (3 × 15.0 mL), dried with $MgSO_4$ and the solvent was evaporated. After distillation in vacuo and flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 1:1), ***rac*-291b** was obtained as a yellow oil (10.80 mmol, 3.12 g, 90 %).[110]

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.41 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 3 H), 1.76 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 2 H), 2.48-2.64 (m, 4 H), 4.54 (q, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 1 H), 7.03-7.12 (m, 3 H), 7.13-7.21 (m, 2 H), 7.37-7.46 (m, 3 H), 7.57 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 1 H), 7.67 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 1 H), 7.79 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 1 H), 8.11 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 23.6 ($CH_3$), 32.0 ($CH_2$), 33.7 ($CH_2$), 47.5 ($CH_2$), 53.7 (CH), 122.6 (CH), 122.9 (CH), 125.3 (CH), 125.7 (CH), 127.1 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 128.9 (CH), 131.3 (C), 133.9 (C), 141.3 (C), 142.2 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 2930, 1736, 1596, 1496, 1454, 1372, 1244, 1115, 801, 780, 747, 700 $cm^{-1}$.

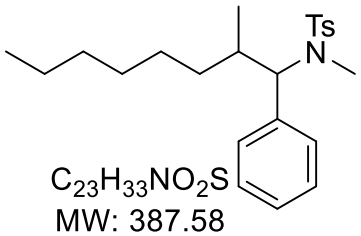
GC/MS: *m*/*z* (%) = 289 (8) $[M]^+$, 184 (100) $[C_{13}H_{14}N]^+$, 127 (11) $[C_{10}H_7]^+$, 77 (4) $[C_6H_5]^+$.

The spectral data are in agreement with literature data.[160]

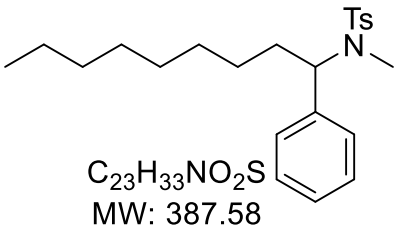
### 8.8.3 Intermolecular Hydroaminoalkylation of Styrenes and Alkenes with Dialkylamines

**61a-Ts: *N*,4-Dimethyl-*N*-(2-methyl-1-phenyloctyl)benzenesulfonamide**

**61b-Ts: *N*,4-Dimethyl-*N*-(1-phenylnonyl)benzenesulfonamide**




$C_{23}H_{33}NO_2S$
MW: 387.58
**61a-Ts**




$C_{23}H_{33}NO_2S$
MW: 387.58
**61b-Ts**

General procedure Q was used to synthesize **61a-Ts** and **61b-Ts** from *N*-benzylmethylamine (**60**, 2.00 mmol, 242 mg) and 1-octene (**48**, 3.00 mmol, 337 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 30:1), **61a-Ts** was isolated as a yellow oil, whereas the minor regioisomer **61b-Ts** could not be isolated.

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C, mixture of diastereomers) **61a-Ts**, signals of major diastereomer: $\delta$ = 0.60 (t, $^3J_{H,H}$ = 5.9 Hz, 3 H), 0.82-0.88 (m, 6 H), 0.96-1.34 (m, 8 H), 1.37-1.76 (m, 1 H), 1.94-2.06 (m, 1 H), 2.38-2.43 (m, 3 H), 2.78 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 1 H), 4.82-4.87 (m, 1 H), 7.09-7.12 (m, 1 H), 7.14-7.29 (m, 7 H), 7.64-7.70 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of diastereomers) **61a-Ts**, signals of two diastereomers: $\delta$ = 14.1 ($CH_3$), 17.2 ($CH_3$), 17.3 ($CH_3$), 21.5 ($CH_3$), 26.9 ($CH_2$), 26.9 ($CH_2$), 27.0 ($CH_2$), 27.0 ($CH_2$), 30.9 ($CH_2$), 31.1 ($CH_2$), 32.5 (CH), 32.7 (CH), 33.8 ($CH_2$), 34.2 ($CH_2$), 51.1 ($CH_2$), 51.2 ($CH_2$), 60.7 (CH), 60.7 (CH), 127.2 (CH), 127.6 (CH), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 130.2 (C), 138.3 (C), 138.3 (C), 142.8 (C), 142.8 (C) ppm.

GC/MS **61a-Ts**: *m*/*z* (%) = 387 (7) $[M]^+$, 232 (100) $[C_{16}H_{26}N]^+$, 155 (12) $[C_7H_7O_2S]^+$.

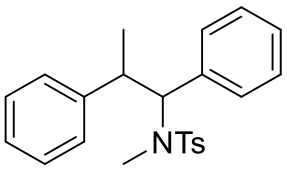
**Table 14**: Yields of **61a**-**Ts** + **61b**-**Ts**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **61a**-**Ts**/**61b**-**Ts**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) | 100 | 0.26 | 13 | 98:2 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 750 | 1.94 | 97 | 96:4 |
| 3 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 62 | 0.16 | 8 | 95:5 |

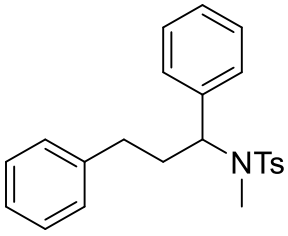
[a] Yield of isolated, tosylated **61a**-**Ts**. [b] GC analysis prior to tosylation and chromatography.

**208a**-**Ts: *N*-(1,2-Diphenylpropyl)-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide**

**208b**-**Ts: *N*-(1,3-Diphenylpropyl)-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide**




$C_{23}H_{25}NO_2S$
MW: 379.52
**208a**-**Ts**




$C_{23}H_{25}NO_2S$
MW: 379.52
**208b**-**Ts**

General procedure Q was used to synthesize **208a**-**Ts** and **208b**-**Ts** from *N*-benzylmethylamine (**60**, 2.00 mmol, 242 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography (hexanes/$Et_2O$, 9:1 → hexanes/$Et_2O$, 7:3), a mixture of **208a**-**Ts** and **208b**-**Ts** was isolated as a colorless oil.

$^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS, mixture of the two regioisomers) important signals of the minor regioisomer **208a**-**Ts**: $\delta$ = 1.40 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 3.42 (dq, $^3J_{H,H}$ = 11.7 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 1 H), 5.32 (d, $^3J_{H,H}$ = 11.6 Hz, 1 H), 7.56 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H) ppm;

important signals of the major regioisomer **208b**-**Ts**: $\delta$ = 1.86-1.96 (m, 1 H), 2.16-2.26 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.46-2.61 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 5.13 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 1 H), 7.08 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H), 7.17-7.38 (m, 10 H) 7.60 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of the two regioisomers) important signals of the minor regioisomer **208a**-**Ts**: $\delta$ = 21.0 ($CH_3$), 21.4 ($CH_3$), 28.9 ($CH_3$), 40.5 (CH), 65.7 (CH) ppm; important signals of the major regioisomer **208b**-**Ts**: $\delta$ = 21.5 ($CH_3$), 28.7 ($CH_3$), 32.3 ($CH_2$), 32.9 ($CH_2$), 59.6 (CH), 126.1 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.5 (CH), 137.2 (C), 138.0 (C), 141.2 (C), 143.0 (C) ppm.

IR (neat, NaCl, mixture of isomers): 1/$\lambda$ = 3056, 3020, 2928, 2886, 1600, 1454, 1335, 1159, 756, 667 cm$^{-1}$.

GC/MS (mixture of isomers): *m*/*z* (%) = 379 (4) $[M]^+$, 274 (8) $[C_{15}H_{16}NO_2S]^+$, 155 (19) $[C_7H_7O_2S]^+$, 91 (100) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (CI, *iso*-butane, mixture of isomers): *m*/*z* calcd. for ($C_{23}H_{26}NO_2S$) 380.1684 ($[M+H]^+$), found 380.1694.

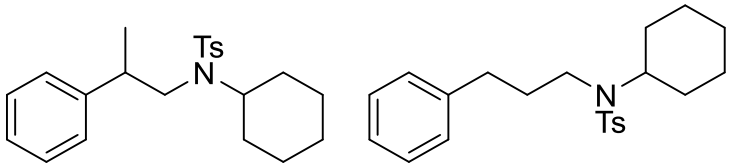
**Table 15**: Yields of **208a**-**Ts** + **208b**-**Ts**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **208a**-**Ts**/**208b**-**Ts**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 523[c] | 1.38[c] | 69[c] | 7:93 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 302 | 0.80 | 40 | 35:65 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 501[d] | 1.32[d] | 66[d] | 1:99 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | - | - | - | - |
| 5 | **X** (10 mol%) | 712 | 1.88 | 94 | 16:84 |

[a] Yield of isolated, tosylated **208a-Ts** + **208b-Ts**. [b] GC analysis prior to tosylation and chromatography. [c] A mixture of **208a-Ts**, **208b-Ts** and tosylated *N*-benzylmethylamine was isolated (581 mg) containing 58 mg of tosylated *N*-benzylmethylamine (0.21 mmol) according to $^1$H NMR spectra. [d] A mixture of **208b-Ts** and tosylated *N*-benzylmethylamine was isolated (546 mg) containing 45 mg of tosylated *N*-benzylmethylamine (0.16 mmol) according to $^1$H NMR spectra.

**239a-Ts: *N*-Cyclohexyl-4-methyl-*N*-(2-phenylpropyl)benzenesulfonamide**

**239b-Ts: *N*-Cyclohexyl-4-methyl-*N*-(3-phenylpropyl)benzenesulfonamide**




$C_{22}H_{29}NO_2S$
MW: 371.54
**239a-Ts**

$C_{22}H_{29}NO_2S$
MW: 371.54
**239b-Ts**

General procedure Q was used to synthesize **239a-Ts** and **239b-Ts** from *N*-cyclohexylmethylamine (**232**, 2.00 mmol, 226 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/$Et_2O$, 9:1 → hexanes/$Et_2O$, 8:2 → hexanes/$Et_2O$, 7:3), **239a-Ts** was isolated as a colorless oil, whereas **239b-Ts** was isolated as a brown solid.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS) important signals of the regioisomer **239a-Ts**: $\delta$ = 1.28 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 3.03-3.08 (m, 1 H), 3.13-3.23 (m, 2 H), 3.41-3.45 (m, 1 H) ppm; **239b-Ts**: $\delta$ = 0.87-1.04 (m, 1 H), 1.16-1.31 (m, 4 H), 1.52-1.62 (m, 3 H), 1.66-1.75 (m, 2 H), 1.98 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.62 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 3.08-3.17 (m, 2 H), 3.57-3.67 (m, 1 H), 7.15-7.22 (m, 3 H), 7.23-7.31 (m, 4 H), 7.67 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): important signals of the regioisomer **239a-Ts**: $\delta$ = 18.4 ($CH_3$), 21.8 ($CH_3$), 40.4 (CH), 51.7 ($CH_2$), 58.6 (CH) ppm; **239b-Ts**: $\delta$ = 21.5 ($CH_3$), 25.3 ($CH_2$), 26.1 ($CH_2$), 31.7 ($CH_2$), 33.3 ($CH_2$), 33.3 ($CH_2$), 43.3 ($CH_2$), 57.9 (CH), 125.9 (CH), 126.9 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 138.6 (C), 141.4 (C), 142.7 (C) ppm.

IR (neat, NaCl/KBr) **239a**-**Ts**: 1/$\lambda$ = 3054, 2985, 2937, 2858, 1332, 1304, 1265, 1166, 895, 739, 660 $cm^{-1}$; **239b**-**Ts**: 1/$\lambda$ = 3061, 3026, 2936, 2859, 1496, 1453, 1335, 1158, 1001, 981, 822, 661 $cm^{-1}$.

MS (CI, *iso*-butane, mixture of isomers): *m*/*z* (%) = 372 (100) $[M+H]^+$, 266 (3), 122 (4).

HRMS (CI, *iso*-butane, mixture of isomers): *m*/*z* calcd. for ($C_{22}H_{30}NO_2S$) 372.1997 ($[M+H]^+$), found 372.1992.

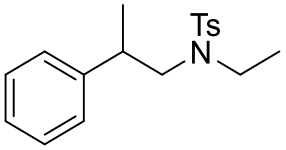
**Table 16**: Yields of **239a**-**Ts** + **239b**-**Ts**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **241a**-**Ts**/**241b**-**Ts**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 528 | 1.42 | 71 | 42:58 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 445 | 1.20 | 60 | 27:73 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 479[c] | 1.29[c] | 65[c] | 4:96 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | - | - | - | - |
| 5 | **X** (10 mol%) | 602 | 1.62 | 81 | 61:39 |

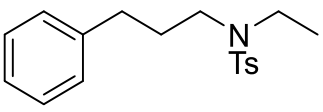
[a] Yield of isolated, tosylated **239a**-**Ts** + **239b**-**Ts**. [b] GC analysis prior to tosylation and chromatography. [c] Yield of isolated, tosylated **239b**-**Ts**.

**240a**-**Ts: *N*-Ethyl-4-methyl-*N*-(2-phenylpropyl)benzenesulfonamide**

**240b**-**Ts: *N*-Ethyl-4-methyl-*N*-(3-phenylpropyl)benzenesulfonamide**




$C_{18}H_{23}NO_2S$
MW: 317.45
**240a**-**Ts**




$C_{18}H_{23}NO_2S$
MW: 317.45
**240b**-**Ts**

General procedure Q was used to synthesize **240a**-**Ts** and **240b**-**Ts** from *N*-ethylmethylamine (**233**, 2.00 mmol, 118 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/$Et_2O$, 9:1 → hexanes/$Et_2O$, 8:2 → hexanes/$Et_2O$, 7:3), a mixture of **240a**-**Ts** and **240b**-**Ts** was isolated as a colorless oil.

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C, mixture of isomers) signals of minor regioisomer **240a**-**Ts**: $\delta$ = 0.87 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3 H), 1.01 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 3 H), 1.43-1.61 (m, 2 H), 1.86-1.95 (m, 1 H), 2.00-2.09 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 3.83 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 1 H), 7.00 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 7.15-7.23 (m, 3 H), 7.56 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm; signals of major regioisomer **240b**-**Ts**: $\delta$ = 1.01 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 3 H), 1.79 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.52-2.58 (m, 2 H), 3.08 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H), 3.13 (q, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 7.06-7.14 (m, 2 H), 7.15-7.23 (m, 3 H), 7.59 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of isomers) **240a**-**Ts**: $\delta$ = 14.1 ($CH_3$), 18.7 ($CH_3$), 29.7 ($CH_2$), 33.0 ($CH_2$), 42.7 ($CH_2$), 53.7 (CH), 125.9 (CH), 127.0 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 129.5 (CH), 138.0 (C), 141.1 (C), 142.9 (C) ppm; **240b**-**Ts**: $\delta$ = 14.1 ($CH_3$), 21.4 ($CH_3$), 30.3 ($CH_2$), 32.9 ($CH_2$), 42.8 ($CH_2$), 47.1 ($CH_2$), 125.9 (CH), 127.0 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 129.6 (CH), 137.0 (C), 141.3 (C), 142.8 (C) ppm.

GC/MS (mixture of isomers): *m*/*z* (%) = 317 (6) $[M]^+$, 162 (100) $[C_{11}H_{16}N]^+$, 155 (9) $[C_7H_7O_2S]^+$, 77 (4) $[C_6H_5]^+$.

**Table 17**: Yields of **240a**-**Ts** + **240b**-**Ts**.

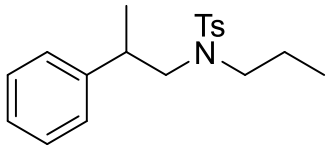
| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **240a**-**Ts**/**240b**-**Ts**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 121 | 0.38 | 19 | 9:91 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 38 | 0.12 | 6 | 8:92 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 44 | 0.14 | 7 | 21:79 |
| 4 | **X** (10 mol%) | - | - | - | - |

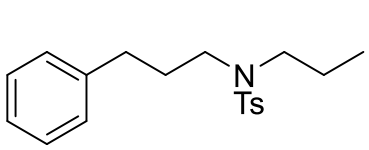
[a] Yield of isolated, tosylated **240a**-**Ts** + **240b**-**Ts**. [b] GC analysis prior to tosylation and chromatography.

**241a-Ts: 4-Methyl-*N*-(2-phenylpropyl)-*N*-propylbenzenesulfonamide**

**241b-Ts: 4-Methyl-*N*-(3-phenylpropyl)-*N*-propylbenzenesulfonamide**




$C_{19}H_{25}NO_2S$
MW: 331.47
**241a-Ts**




$C_{19}H_{25}NO_2S$
MW: 331.47
**241b-Ts**

General procedure Q was used to synthesize **241a**-**Ts** and **241b**-**Ts** from *N*-methylpropylamine (**234**, 2.00 mmol, 146 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/$Et_2O$, 9:1 → hexanes/$Et_2O$, 8:2 → hexanes/$Et_2O$, 7:3), **241b**-**Ts** was isolated as a yellow oil, whereas **241a**-**Ts** could not be isolated.

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.83 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 3 H), 1.41-1.51 (m, 3 H), 1.74-1.80 (m, 1 H), 2.52 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1 H), 2.59-2.65 (m, 4 H), 2.86 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.97 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 1 H), 3.05 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 1 H), 7.04-7.12 (m 2 H), 7.15-7.24 (m, 4 H), 7.55-7.61 (m, 3 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 10.9 ($CH_3$), 20.8 ($CH_2$), 21.4 ($CH_3$), 30.3 ($CH_2$), 32.9 ($CH_2$), 47.8 ($CH_2$), 51.6 ($CH_2$), 125.8 (CH), 127.2 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 129.5 (CH), 136.8 (C), 141.1 (C), 143.0 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 331 (3) $[M]^+$, 176 (100) $[C_{12}H_{18}N]^+$, 155 (28) $[C_7H_7O_2S]^+$, 105 (11) $[C_8H_9]^+$.

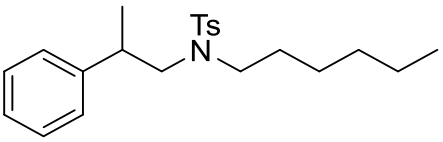
**Table 18**: Yields of **241a**-**Ts** + **241b**-**Ts**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **241a**-**Ts**/**241b**-**Ts**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 113 | 0.34 | 17 | 11:79 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 20 | 0.06 | 3 | 16:84 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | - | - | - | - |

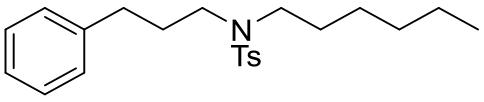
[a] Yield of isolated, tosylated **241b**-**Ts**. [b] GC analysis prior to tosylation and chromatography.

**242a**-**Ts: *N*-Hexyl-4-methyl-*N*-(2-phenylpropyl)benzenesulfonamide**

**242b**-**Ts: *N*-Hexyl-4-methyl-*N*-(3-phenylpropyl)benzenesulfonamide**




$C_{22}H_{31}NO_2S$
MW: 373.55
**242a-Ts**




$C_{22}H_{31}NO_2S$
MW: 373.55
**242b-Ts**

General procedure Q was used to synthesize **242a**-**Ts** and **242b**-**Ts** from *N*-hexylmethylamine (**236**, 2.00 mmol, 230 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/$Et_2O$, 9:1 → hexanes/$Et_2O$, 8:2 → hexanes/$Et_2O$, 7:3), a mixture of **242a**-**Ts** and **242b**-**Ts** was isolated as a colorless oil.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS, mixture of isomers) important signals of the minor regioisomer **242a**-**Ts**: $\delta$ = 1.23 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.88-2.91 (m, 2 H), 3.27-3.32 (m, 1 H), 6.97 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H), 7.55 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H) ppm; important signals of the major regioisomer **242b**-**Ts**: $\delta$ = 0.87 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 3 H), 1.20-1.29 (m, 6 H), 1.42-1.51 (m, 2 H), 1.85 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.61 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H),

3.08 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 3.13 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 7.14 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 7.19 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.23-7.31 (m, 4 H), 7.65 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of isomers) important signals of the minor regioisomer **242a-Ts**: $\delta$ = 18.9 ($CH_3$), 39.1 (CH), 55.3 ($CH_2$) ppm; important signals of the major regioisomer **242b-Ts**: $\delta$ = 14.0 ($CH_3$), 21.5 ($CH_3$), 22.5 ($CH_2$), 26.4 ($CH_2$), 28.6 ($CH_2$), 30.3 ($CH_2$), 31.4 ($CH_2$), 33.0 ($CH_2$), 47.7 ($CH_2$), 48.4 ($CH_2$), 126.0 (CH), 127.1 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 136.9 (C), 141.3 (C), 142.9 (C) ppm.

IR (neat, NaCl) **242a-Ts**: 1/$\lambda$ = 3054, 2981, 2931, 2860, 1421, 1336, 1265, 1158, 895, 739, 654 $cm^{-1}$; **242b-Ts**: 1/$\lambda$ = 3027, 2929, 2858, 1600, 1495, 1454, 1340, 1158, 1091, 815, 699 $cm^{-1}$.

MS (CI, *iso*-butane, mixture of isomers): *m*/*z* (%) = 375 (100) $[M + H]^+$, 325 (3), 269 (10), 158 (4).

HRMS (CI, *iso*-butane, mixture of isomers): *m*/*z* calcd. for ($C_{22}H_{32}NO_2S$) 374.2154 ($[M+H]^+$), found 374.2147.

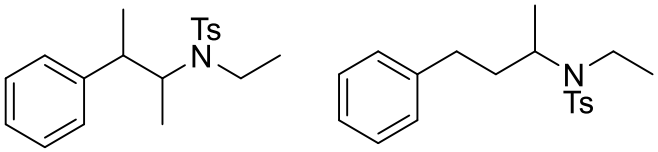
**Table 19**: Yields of **242a-Ts** + **242b-Ts**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **242a-Ts**/**242b-Ts**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 159 | 0.43 | 22 | 20:80 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 37 | 0.10 | 5 | 12:88 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 209[c] | 0.56[c] | 28[c] | 15:85 |

[a] Yield of isolated, tosylated **242a-Ts** + **242b-Ts**. [b] GC analysis prior to tosylation and chromatography. [c] A mixture of **242b-Ts** and tosylated *N*-hexylmethylamine was isolated (239 mg) containing 30 mg of tosylated *N*-hexylmethylamine (0.11 mmol) according to $^1$H NMR spectra.

**243a-Ts: *N*-Ethyl-4-methyl-*N*-(3-phenylbutan-2-yl)benzenesulfonamide**

**243b-Ts: *N*-Ethyl-4-methyl-*N*-(4-phenylbutan-2-yl)benzenesulfonamide**




$C_{19}H_{25}NO_2S$
MW: 331.47
**243a-Ts**

$C_{19}H_{25}NO_2S$
MW: 331.47
**243b-Ts**

General procedure Q was used to synthesize **243a-Ts** and **243b-Ts** from diethylamine (**237**, 2.00 mmol, 146 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/$Et_2O$, 9:1 → hexanes/$Et_2O$, 8:2 → hexanes/$Et_2O$, 7:3), **243b-Ts** was isolated as a colorless oil. The minor regioisomer **243a-Ts** could not be isolated.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 0.98 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3 H), 1.27 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 3 H), 1.60-1.74 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.51-2.64 (m, 2 H), 3.08-3.15 (m, 1 H), 3.18-3.25 (m, 1H), 3.93 (sext, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 1 H), 7.10 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 2 H), 7.16 (t, $^3J_{H,H}$ = 71 Hz, 1 H), 7.23-7.26 (m, 4 H), 7.67 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 17.4 ($CH_3$), 18.7 ($CH_3$), 21.5 ($CH_3$), 32.9 ($CH_2$), 37.5 ($CH_2$), 37.8 ($CH_2$), 53.6 (CH), 125.9 (CH), 127.0 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 138.3 (C), 141.6 (C), 142.8 (C) ppm.

IR (neat, NaCl, mixture of isomers): 1/$\lambda$ = 3053, 2986, 1602, 1379, 1159, 1091, 909, 741, 650 $cm^{-1}$.

MS (CI, *iso*-butane, mixture of isomers): *m*/*z* (%) = 332 (100) $[M+H]^+$, 226 (15), 200 (23) $[C_9H_{12}]^+$, 155 (5) $[C_7H_7O_2S]^+$, 91 (6) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (CI, *iso*-butane, mixture of isomers): *m*/*z* calcd. for ($C_{19}H_{26}NO_2S$) 332.1684 ($[M+H]^+$), found 332.1678.

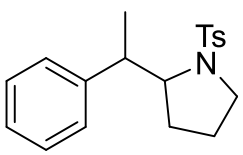
**Table 20**: Yields of **243a**-**Ts** + **243b**-**Ts**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **243a**-**Ts**/**243b**-**Ts**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 169 | 0.51 | 16 | 15:85 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 52 | 0.16 | 8 | 12:88 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | - | - | - | - |
| 4 | **X** (10 mol%) | 13 | 0.04 | 2 | 49:51 |

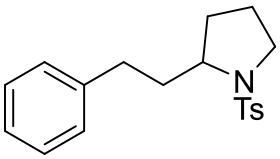
[a] Yield of isolated, tosylated **243b**-**Ts**. [b] GC analysis prior to tosylation and chromatography.

**244a**-**Ts: 2-(1-Phenylethyl)-1-tosylpyrrolidine**

**244b**-**Ts: 2-Phenethyl-1-tosylpyrrolidine**




$C_{19}H_{23}NO_2S$
MW: 329.46
**244a**-**Ts**




$C_{19}H_{23}NO_2S$
MW: 329.46
**244b**-**Ts**

General procedure Q was used to synthesize **244a**-**Ts** and **244b**-**Ts** from pyrrolidine (**238**, 2.00 mmol, 142 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/$Et_2O$, 9:1 → hexanes/$Et_2O$, 8:2 → hexanes/$Et_2O$, 7:3), **244b**-**Ts** was isolated as a yellow oil. The minor regioisomer **244a**-**Ts** could not be isolated.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.38-1.41 (m, 2 H), 1.51-1.55 (m, 2 H), 1.67-1.75 (m, 2 H), 2.11-2.219 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.54-2.60 (m, 1 H), 2.63-2.69 (m, 1 H), 3.11-3.16 (m, 1 H), 3.32-3.36 (m, 1 H), 3.48-3.54 (m, 1 H), 7.12-7.24 (m, 7 H), 7.55 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 21.5 ($CH_3$), 24.1 ($CH_2$), 30.8 ($CH_2$), 32.4 ($CH_2$), 37.7 ($CH_2$), 49.1 ($CH_2$), 59.8 (CH), 125.8 (CH), 127.5 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.5 (CH), 134.6 (C), 141.6 (C), 143.2 (C) ppm.

IR (neat, NaCl, mixture of isomers): $1/\lambda$ = 3059, 3054, 2986, 2926, 1599, 1341, 1199, 1159, 991, 816, 738, 664 $cm^{-1}$.

MS (EI, mixture of isomers): *m*/*z* (%) = 329 (6) $[M]^+$, 224 (100) $[C_{11}H_{14}NO_2S]^+$, 155 (33) $[C_7H_7NO_2S]^+$, 91 (57) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (CI, *iso*-butane, mixture of isomers): *m*/*z* calcd. for ($C_{19}H_{24}NO_2S$) 330.1528 ($[M+H]^+$), found 330.1522.

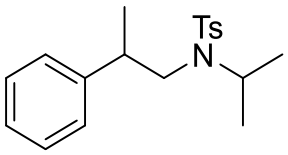
**Table 21**: Yields of **244a**-**Ts** + **244b**-**Ts**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **244a**-**Ts**/**244b**-**Ts**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 33 | 0.10 | 5 | 12:88 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 111 | 0.34 | 17 | 12:88 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | - | - | - | - |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (10 mol%) | - | - | - | - |
| 5 | **X** (10 mol%) | - | - | - | - |

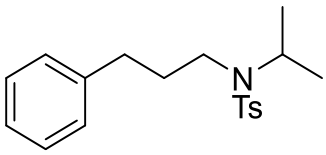
[a] Yield of isolated, tosylated **244b**-**Ts**. [b] GC analysis prior to tosylation and chromatography.

**277a-Ts: *N*-Isopropyl-4-methyl-*N*-(2-phenylpropyl)benzenesulfonamide**

**277b-Ts: *N*-Isopropyl-4-methyl-*N*-(3-phenylpropyl)benzenesulfonamide**




$C_{19}H_{25}NO_2S$
MW: 331.47
**277a-Ts**




$C_{19}H_{25}NO_2S$
MW: 331.47
**277b-Ts**

General procedure Q was used to synthesize **277a-Ts** from *N*-isopropylmethylamine (**275**, 2.00 mmol, 146 mg) and styrene (**25**, 3.00 mmol, 313 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/$Et_2O$, 9:1 → hexanes/$Et_2O$, 8:2 → hexanes/$Et_2O$, 7:3), **277a-Ts** was isolated as a yellow oil. The minor regioisomer **277b-Ts** could not be isolated.

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.92 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 6 H), 1.93 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.56 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 3.02 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H), 3.98 (sept, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 7.08-7.14 (m, 3 H), 7.15-7.24 (m, 4 H), 7.59 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 21.1 ($CH_3$), 21.4 ($CH_3$), 33.2 ($CH_2$), 33.3 ($CH_2$), 42.4 ($CH_2$), 49.5 (CH), 125.9 (CH), 127.0 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 138.3 (C), 141.3 (C), 142.8 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 331 (5) $[M]^+$, 176 (100) $[C_{12}H_{18}N]^+$, 155 (19) $[C_7H_7O_2S]^+$, 105 (9) $[C_8H_9]^+$.

**Table 22**: Yields of **277a-Ts** + **277b-Ts**.

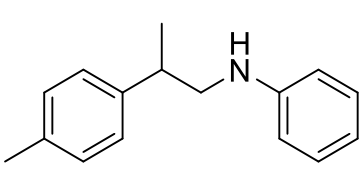
| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **277a-Ts**/**277b-Ts**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **VII** (10 mol%) | - | - | - | - |
| 2 | **X** (10 mol%) | 26 | 0.08 | 4 | 54:46 |

[a] Yield of isolated, tosylated **277a-Ts**. [b] GC analysis prior to tosylation and chromatography.

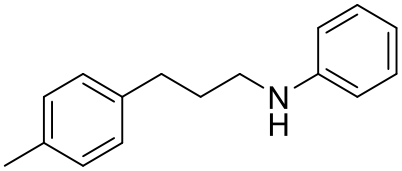
### 8.8.4 Intermolecular Hydroaminoalkylation of Styrenes with *N*-Methylaniline

**252a: *N*-(2-(*p*-Tolyl)propyl)aniline**

**252b: *N*-(3-(*p*-Tolyl)propyl)aniline**



$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**252a**



$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**252b**

General procedure P was used to synthesize **252a** and **252b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and *para*-methylstyrene (**245**, 3.00 mmol, 355 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 30:1), **252a** and **252b** were isolated as yellow oils.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) **252a**: $\delta$ = 1.24 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.95 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 1 H), 3.13 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1 H), 3.24 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.2 Hz, 1 H), 3.55 (br. s, 1 H), 6.49 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 6.61 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.02-7.10 (m, 6 H) ppm; **252b**: $\delta$ = 1.92 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.69 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 3.13 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 3.68 (br. s, 1 H), 6.58 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 6.69 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.06-7.12 (m, 4 H), 7.13-7.20 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **252a**: $\delta$ = 19.9 ($CH_3$), 21.0 ($CH_3$), 38.8 (CH), 50.9 ($CH_2$), 113.0 (CH), 117.3 (CH), 127.1 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 136.1 (C), 141.4 (C), 148.1 (C) ppm; **252b**: $\delta$ = 21.0 ($CH_3$), 31.1 ($CH_2$), 32.9 ($CH_2$), 43.5 ($CH_2$), 112.8 (CH), 117.3 (CH), 128.3 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 135.4 (C), 138.5 (C), 148.2 (C) ppm.

IR (neat, NaCl) **252a**: 1/$\lambda$ = 3413, 3050, 3019, 2960, 2923, 1603, 1506, 1320, 992 $cm^{-1}$; **252b**: 1/$\lambda$ = 3411, 3049, 3019, 2926, 2858, 1603, 1508, 1320, 1258, 1179, 806, 749, 692 $cm^{-1}$.

GC/MS **252a**: *m*/*z* (%) = 225 (11) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (17) $[C_6H_5]^+$; **252b**: *m*/*z* (%) = 225 (13) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (29) $[C_6H_5]^+$.

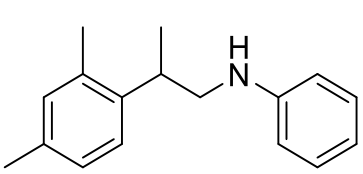
**Table 23**: Yields of **252a** + **252b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **252a**/**252b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 184 | 0.82 | 41 | 47:53 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 9 | 0.04 | 2 | 40:60 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 333[c] | 1.48[c] | 74[c] | 9:91 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (10 mol%) | 396[d] | 1.75[d] | 88[d] | 99:1 |

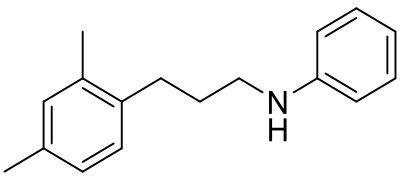
[a] Yield of isolated **252a** + **252b**. [b] GC analysis prior to chromatography. [c] Yield of isolated **252b**. [d] Yield of isolated **252a**.

**253a: *N*-(2-(2,4-Dimethylphenyl)propyl)aniline**

**253b: *N*-(3-(2,4-Dimethylphenyl)propyl)aniline**



$C_{17}H_{21}N$
MW: 239.36
**253a**



$C_{17}H_{21}N$
MW: 239.36
**253b**

General procedure P was used to synthesize **253a** and **253b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and 2,4-dimethylstyrene (**246**, 3.00 mmol, 397 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 20:1), **253a** and **253b** were isolated as pale yellow oils.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS) **253a**: $\delta$ = 1.19 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.3 Hz, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 3.15-3.27 (m, 3 H), 3.56 (br. s, 1 H), 6.49 (d,

$^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 6.61 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 6.90-6.96 (m, 2 H), 7.01-7.10 (m, 3 H) ppm; **253b**: $\delta$ = 1.88 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.68 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 3.17 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 3.60 (br. s, 1 H), 6.59 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H), 6.69 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 6.91-6.99 (m, 2 H), 7.00-7.07 (m, 1 H), 7.03 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 1 H), 7.11-7.21 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **253a**: $\delta$ = 19.4 ($CH_3$), 19.7 ($CH_3$), 20.9 ($CH_3$), 33.8 (CH), 50.2 ($CH_2$), 112.9 (CH), 117.3 (CH), 125.2 (CH), 127.1 (CH), 129.2 (CH), 131.3 (CH), 135.6 (C), 136.0 (C), 139.5 (C), 148.2 (C) ppm; **253b**: $\delta$ = 19.2 ($CH_3$), 20.9 ($CH_3$), 29.8 ($CH_2$), 30.3 ($CH_2$), 44.1 ($CH_2$), 113.2 (CH), 117.8 (CH), 126.6 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 131.1 (CH), 135.5 (C), 135.7 (C), 136.6 (C), 147.8 (C) ppm.

IR (neat, NaCl) **253a**: 1/$\lambda$ = 3414, 3049, 3017, 2962, 2923, 1603, 1504, 1320, 1257, 991 $cm^{-1}$; **253b**: 1/$\lambda$ = 3410, 3049, 3017, 2937, 2863, 1603, 1506, 1321, 1259, 1179, 871, 819, 748, 692 $cm^{-1}$.

GC/MS **253a**: *m*/*z* (%) = 239 (6) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (10) $[C_6H_5]^+$; **253b**: *m*/*z* (%) = 239 (19) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (17) $[C_6H_5]^+$.

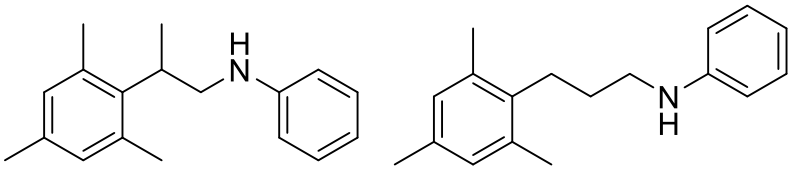
**Table 24**: Yields of **253a** + **253b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **253a**/**253b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 235 | 0.98 | 49 | 44:56 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 206 | 0.86 | 43 | 45:55 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 201 | 0.84 | 42 | 33:67 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (10 mol%) | 334[c] | 1.40[c] | 70[c] | 99:1 |

[a] Yield of isolated **253a** + **253b**. [b] GC analysis prior to chromatography. [c] Yield of isolated **253a**.

**254a: *N*-(2-Mesitylpropyl)aniline**

**254b: *N*-(3-Mesitylpropyl)aniline**



$C_{18}H_{23}N$
MW: 253.39
**254a**

$C_{18}H_{23}N$
MW: 253.39
**254b**

General procedure P was used to synthesize **254a** and **254b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and 2,4,6-trimethylstyrene (**247**, 3.00 mmol, 439 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 30:1), **254a** was isolated as a yellow oil.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.29 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.24 (br. s, 6 H),3.36-3.41 (m, 2 H), 3.49 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 1 H), 3.72 (br. s, 1 H), 6.50 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H), 6.63 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 6.76 (br. s, 2 H), 7.08 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 17.3 ($CH_3$), 20.6 ($CH_3$), 21.4 ($CH_3$), 34.6 (CH), 48.3 ($CH_2$), 113.0 (CH), 117.3 (CH), 129.2 (CH), 135.6 (C), 136.8 (C), 148.0 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3413, 3050, 2964, 2923, 2871, 1603, 1505, 1430, 1256, 844 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 253 (8) $[M]^+$, 147 (11) $[C_{11}H_{15}]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (22) $[C_6H_5]^+$.

HRMS (CI): *m*/*z* calcd. for ($C_{18}H_{24}N$) 254.1909 ($[M+H]^+$), found 254.1912.

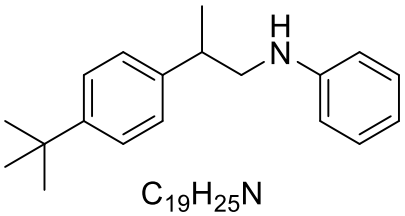
**Table 25**: Yields of **254a** + **254b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **254a**/**254b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 30 | 0.12 | 6 | 60:40 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 5 | 0.02 | 1 | 60:40 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | - | - | - | - |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (10 mol%) | 258 | 1.02 | 51 | 99:1 |

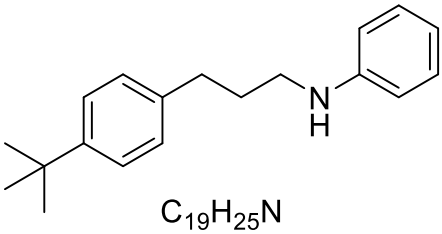
[a] Yield of isolated **254a**. [b] GC analysis prior to chromatography.

**255a: *N*-(2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)propyl)aniline**

**255b: *N*-(3-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)propyl)aniline**



$C_{19}H_{25}N$
MW: 267.42
**255a**



$C_{19}H_{25}N$
MW: 267.42
**255b**

General procedure P was used to synthesize **255a** and **255b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and 4-*tert*-butylstyrene (**248**, 3.00 mmol, 481 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 30:1), **255a** and **255b** were isolated as yellow oils.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) **255a**: $\delta$ = 1.25 (s, 9 H), 1.26 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 2.96 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1 H), 3.15 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H), 3.25 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 1 H), 3.67 (br. s, 1 H), 6.51 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2 H), 6.62 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 6.99-7.14 (m, 4 H), 7.28 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2 H) ppm; **255b**: $\delta$ = 1.31 (s, 9 H), 1.96 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.70 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 3.16 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 3.91 (br. s,

1 H), 6.59 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H), 6.70 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.10-7.19 (m, 4 H), 7.31 (d,$^{3}J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **255a**: $\delta$ = 19.7 ($CH_3$), 31.4 ($CH_3$), 34.4 (C), 38.6 (CH), 50.9 ($CH_2$), 112.9 (CH), 117.2 (CH), 125.5 (CH), 126.8 (CH), 129.2 (CH), 141.3 (C), 148.1 (C), 149.3 (C) ppm; **255b**: $\delta$ = 30.9 ($CH_2$), 31.4 ($CH_3$), 32.8 (C), 34.4 ($CH_2$), 43.7 ($CH_2$), 112.9 (CH), 117.4 (CH), 125.3 (CH), 128.0 (CH), 129.2 (CH), 138.5 (C), 148.1 (C), 148.8 (C) ppm.

IR (neat, NaCl) **255a**: 1/$\lambda$ = 3413, 3051, 3022, 2955, 2869, 1603, 1506, 1320, 1267, 1014 $cm^{-1}$; **255b**: 1/$\lambda$ = 3414, 3052, 3021, 2961, 2865, 1603, 1507, 1320, 1267, 1202, 1110, 832, 748, 692 $cm^{-1}$.

GC/MS **255a**: *m*/*z* (%) = 267 (4) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (6) $[C_6H_5]^+$; **255b**: *m*/*z* (%) = 267 (8) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (12) $[C_6H_5]^+$.

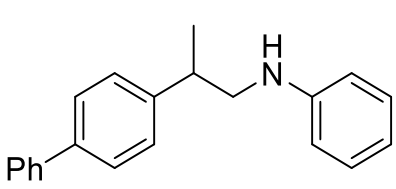
**Table 26**: Yields of **255a** + **255b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **255a**/**255b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 150 | 0.56 | 28 | 40:60 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 37 | 0.14 | 7 | 33:67 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 411[c] | 1.54[c] | 77[c] | 6:94 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (10 mol%) | 443[d] | 1.66[d] | 83[d] | 99:1 |

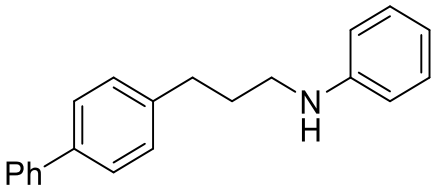
[a] Yield of isolated **255a** + **255b**. [b] GC analysis prior to chromatography. [c] Yield of isolated **255b**. [d] Yield of isolated **255a**.

**256a: *N*-(2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)propyl)aniline**

**256b: *N*-(3-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)propyl)aniline**




$C_{21}H_{21}N$
MW: 287.41
**256a**




$C_{21}H_{21}N$
MW: 287.41
**256b**

General procedure P was used to synthesize **256a** and **256b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and 4-vinylbiphenyl (**249**, 3.00 mmol, 541 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 30:1), **256a** and **256b** were isolated as white solids.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) **256a**: $\delta$ = 1.30 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 3.04 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1 H), 3.20 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.4 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 3.30 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.4 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.2 Hz, 1 H), 3.77 (br. s, 1 H), 6.53 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H), 6.63 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.10 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H), 7.20-7.29 (m, 3 H), 7.36 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H) 7.46-7.55 (m, 4 H) ppm; **256b**: $\delta$ = 1.91 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.69 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 3.12 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 3.59 (br. s, 1 H), 6.57 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 6.70 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.12 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H), 7.19-7.27 (m, 3 H), 7.34 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H), 7.43-7.52 (m, 4 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **256a**: $\delta$ = 19.8 ($CH_3$), 38.8 (CH), 51.0 ($CH_2$), 113.1 (CH), 117.5 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 139.6 (C), 140.9 (C), 143.6 (C), 147.9 (C) ppm; **256b**: $\delta$ = 31.0 ($CH_2$), 32.7 ($CH_2$), 43.2 ($CH_2$), 112.7 (CH), 117.3 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 129.8 (CH), 131.6 (C), 140.0 (C), 140.2 (C), 148.2 (C) pm.

IR (neat, KBr, mixture of isomers): 1/$\lambda$ = 3401, 3027, 2955, 2926, 1601, 1510, 1484, 1323, 1260, 1026 $cm^{-1}$.

GC/MS (mixture of isomers): *m*/*z* (%) = 287 (3) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (12) $[C_6H_5]^+$.

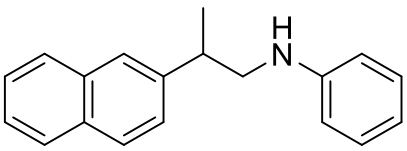
**Table 27**: Yields of **256a** + **256b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **256a**/**256b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 23 | 0.08 | 4 | 36:64 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | - | - | - | - |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 258[c] | 0.90[c] | 45[c] | 4:96 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (10 mol%) | 350[d] | 1.22[d] | 61[d] | 99:1 |

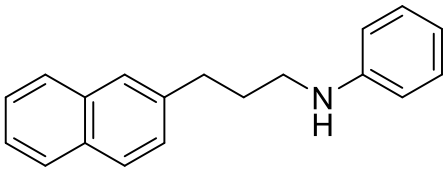
[a] Yield of isolated **256a** + **256b**. [b] GC analysis prior to chromatography. [c] Yield of isolated **256b**. [d] Yield of isolated **256a**.

**280a: *N*-(2-(Naphthalen-2-yl)propyl)aniline**

**280b: *N*-(3-(Naphthalen-2-yl)propyl)aniline**



$C_{19}H_{19}N$
MW: 261.37
**280a**



$C_{19}H_{19}N$
MW: 261.37
**280b**

General procedure P was used to synthesize **280a** and **280b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and 2-vinylnaphthalene (**278**, 3.00 mmol, 463 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 30:1), **280a** was isolated as a yellow oil, whereas **280b** was obtained as a bright grey oil.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) **280a**: $\delta$ = 1.42 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 3 H), 3.23 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 3.43 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.4 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 1 H), 3.58 (br. s, 1 H), 6.57 (d, $^3J_{H,H}$

= 8.1 Hz, 2 H), 6.69 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.15 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 7.37 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 7.41-7.50 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.77-7.85 (m, 3 H) ppm; **280b**: $\delta$ = 2.04 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.90 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 3.18 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 3.63 (br. s, 1 H), 6.58 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H), 6.69 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.16 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H), 7.34 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1 H), 7.39-7.50 (m, 2 H), 7.63 (br. s, 1 H), 7.74-7.84 (m, 3 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **280a**: $\delta$ = 19.8 ($CH_3$), 39.4 (CH), 50.8 ($CH_2$), 113.0 (CH), 117.4 (CH), 125.5 (CH), 125.8 (CH), 126.1 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 129.2 (CH), 132.5 (C), 133.6 (C), 141.9 (C), 148.1 (C) ppm; **280b**: $\delta$ = 30.9 ($CH_2$), 33.5 ($CH_2$), 43.4 ($CH_2$), 112.7 (CH), 117.2 (CH), 125.2 (CH), 126.0 (CH), 126.4 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.0 (CH), 129.2 (CH), 132.0 (C), 133.6 (C), 139.1 (C), 148.3 (C) ppm.

IR (neat, NaCl) **280a**: 1/$\lambda$ = 3413, 3053, 2986, 1602, 1508, 1265, 1179, 989 $cm^{-1}$; **280b**: 1/$\lambda$ = 3451, 3406, 3049, 3023, 2928, 2855, 1636, 1602, 1506, 1319, 1249, 1178, 1103, 856, 818, 744, 692 $cm^{-1}$.

GC/MS **280a**: *m*/*z* (%) = 261 (6) $[M]^+$, 155 (4) $[C_{12}H_{11}]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (15) $[C_6H_5]^+$; **280b**: *m*/*z* (%) = 261 (16) $[M]^+$, 141 (11) $[C_{11}H_9]^+$, 120 (39) $[C_8H_{10}N]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (19) $[C_6H_5]^+$.

HRMS (EI) **280a**: *m*/*z* calcd. for ($C_{19}H_{19}N$) 261.1518 ($[M]^+$), found 261.1511; **280b**: calcd. for ($C_{19}H_{19}N$) 261.1518 ($[M]^+$), found 261.1520.

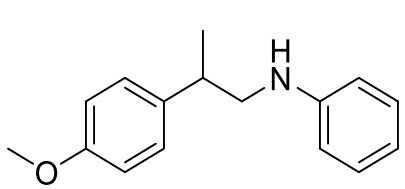
**Table 28**: Yields of **280a** + **280b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg) | Yield (mmol) | Yield (%) | Selectivity **280a**/**280b**[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **VII** (10 mol%) | 334[b] | 1.28[b] | 64[b] | 7:93 |
| 2 | $Ta(NMe_2)_5$ (10 mol%) | 135[c] | 0.52[c] | 26[c] | 99:1 |

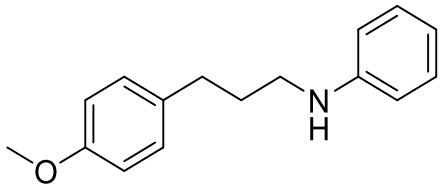
[a] GC analysis prior to chromatography. [b] Yield of isolated **280b**. [c] Yield of isolated **280a**.

**281a: *N*-(2-(4-Methoxyphenyl)propyl)aniline**

**281b: *N*-(3-(4-Methoxyphenyl)propyl)aniline**



$C_{16}H_{19}NO$
MW: 241.33
**281a**



$C_{16}H_{19}NO$
MW: 241.33
**281b**

General procedure P was used to synthesize **281a** and **281b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and 4-methoxystyrene (**250**, 3.00 mmol, 403 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 20:1), **281a** and **281b** were isolated as yellow oils.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) **281a**: $\delta$ = 1.23 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 2.94 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1 H), 3.10 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 3.24 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.1 Hz, 1 H), 3.57 (br. s, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 6.50 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H), 6.61 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 6.79 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.6 Hz, 2 H), 7.04-7.11 (m, 4 H) ppm; **281b**: $\delta$ = 1.92 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.68 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 3.13 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 6.59 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 6.70 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 6.81-6.86 (m, 2 H), 7.11 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 2 H), 7.14-7.19 (m, 2 H) ppm.

51.0 ($CH_2$), 55.2 ($CH_3$), 113.0 (CH), 114.0 (CH), 117.3 (CH), 128.1 (CH), 129.2 (CH), 136.4 (C), 148.1 (C), 158.2 (C) ppm; **281b**: $\delta$ = 31.2 ($CH_2$), 32.4 ($CH_2$), 43.5 ($CH_2$), 55.3 ($CH_3$), 112.9 (CH), 113.8 (CH), 117.4 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 133.6 (C), 148.1 (C), 157.8 (C) ppm.

IR (neat, NaCl) **281a**: 1/$\lambda$ = 3412, 3050, 3020, 2958, 2930, 1603, 1511, 1248, 1179, 1037, 991 $cm^{-1}$; **281b**: 1/$\lambda$ = 3389, 3048, 3023, 2926, 2857, 1608, 1509, 1321, 1238, 1177, 769, 749, 695 $cm^{-1}$.

GC/MS **281a**: *m*/*z* (%) = 241 (4) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (24) $[C_6H_5]^+$; **281b**: *m*/*z* (%) = 241 (14) $[M]^+$, 148 (23) $[C_{10}H_{12}O]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (21) $[C_6H_5]^+$.

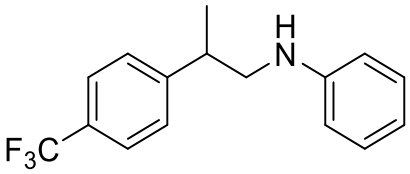
**Table 29**: Yields of **281a** + **281b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg) | Yield (mmol) | Yield (%) | Selectivity **281a**/**281b**[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | - | - | - | - |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | - | - | - | - |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 323[b] | 1.34[b] | 67[b] | 11:89 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (10 mol%) | 274[c] | 1.14[c] | 57[c] | 99:1 |

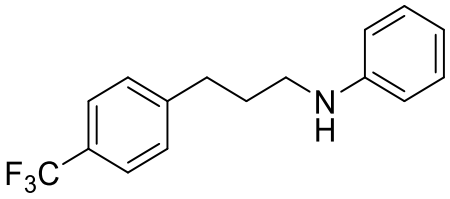
[a] GC analysis prior to chromatography. [b] Yield of isolated **281b**. [c] Yield of isolated **281a**.

**257a: *N*-(2-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)propyl)aniline**

**257b: *N*-(3-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)propyl)aniline**



$C_{16}H_{16}F_3N$
MW: 279.31
**257a**



$C_{16}H_{16}F_3N$
MW: 279.31
**257b**

General procedure P was used to synthesize **257a** and **257b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and 4-(trifluoromethyl)styrene (**251**, 3.00 mmol, 516 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/$Et_2O$, 9:1 → hexanes/$Et_2O$, 8:2 → hexanes/$Et_2O$, 7:3 → hexanes/$Et_2O$, 6:4), **257a** and **257b** were obtained as yellow oils.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS) **257a**: $\delta$ = 1.27 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 3 H), 3.06 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1 H), 3.18 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.4 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 3.29 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.7 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.2 Hz, 1 H), 3.56 (br. s, 1 H), 6.50 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H), 6.64 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.09 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H), 7.25 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H), 7.50 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm; **257b**: $\delta$ = 1.95 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.79 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 3.15 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz,

2 H), 3.58 (br. s, 1 H), 6.57 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H), 6.70 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.12-7.20 (m, 2 H), 7.30 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H), 7.54 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **257a**: $\delta$ = 19.4 ($CH_3$), 39.1 (CH), 50.7 ($CH_2$), 113.0 (CH), 117.6 (CH), 124.2 (q, $^1J_{C,F}$ = 272.1 Hz, $CF_3$), 125.6 (q, $^3J_{C,F}$ = 3.6 Hz, CH), 127.6 (CH), 128.9 (q, $^2J_{C,F}$ = 31.9 Hz, C), 129.3 (CH), 147.7 (C), 148.7 (C) ppm; **257b**: $\delta$ = 30.8 ($CH_2$), 33.2 ($CH_2$), 43.2 ($CH_2$), 112.8 (CH), 117.4 (CH), 124.3 (q, $^1J_{C,F}$ = 272.2Hz, $CF_3$), 125.3 (q, $^3J_{C,F}$ = 3.6 Hz, CH), 128.3 (q, $^2J_{C,F}$ = 32.1 Hz, C), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 145.8 (C), 148.1 (C) ppm.

IR (neat, NaCl) **257a**: 1/$\lambda$ = 3416, 3052, 3022, 2965, 2931, 1603, 1507, 1421, 1327, 1164, 1122, 991 cm$^{-1}$; **257b**: 1/$\lambda$ = 3422, 3052, 2939, 2863, 1604, 1507, 1326, 1258, 1163, 1067, 845, 750, 693 cm$^{-1}$.

GC/MS **257a**: *m*/*z* (%) = 279 (6) $[M]^+$, 133 (3) $[C_9H_{11}N]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (21) $[C_6H_5]^+$; **257b**: *m*/*z* (%) = 279 (15) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (19) $[C_6H_5]^+$.

HRMS (CI, *iso*-butane, mixture of isomers): *m*/*z* calcd. for ($C_{16}H_{17}NF_3$) 280.1313 ($[M+H]^+$), found 280.1311.

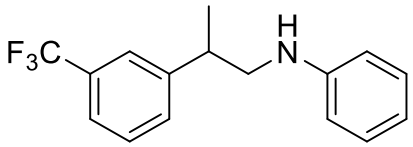
**Table 30**: Yields of **257a** + **257b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg) | Yield (mmol) | Yield (%) | Selectivity **257a**/**257b**[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 171[b] | 0.61[b] | 31[b] | 19:81 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 50[c] | 0.18[c] | 9[c] | 4:96 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 383[d] | 1.37[d] | 69[d] | 2:98 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (10 mol%) | 463[e] | 1.66[e] | 83[e] | 96:4 |

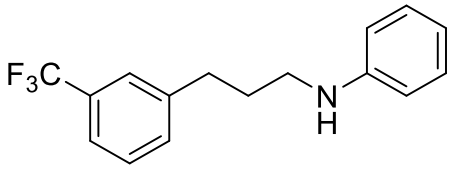
[a] GC analysis prior to chromatography. [b] A mixture of **257a**, **257b** and *N*-methylaniline was isolated (203 mg) containing 32 mg of *N*-methylaniline (0.30 mmol) according to $^1$H NMR spectra. [c] Yield of **257b**. [d] A mixture of **257b** and ligand **122** was isolated (397 mg) containing 14 mg of ligand **122** (0.05 mmol) according to $^1$H NMR spectra. [e] Yield of isolated **257a**.

**282a: *N*-(2-(3-(Trifluoromethyl)phenyl)propyl)aniline**

**382b: *N*-(3-(3-(Trifluoromethyl)phenyl)propyl)aniline**



$C_{16}H_{16}F_3N$
MW: 279.31
**282a**



$C_{16}H_{16}F_3N$
MW: 279.31
**282b**

General procedure P was used to synthesize **282b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg), 3-(trifluoromethyl)styrene (**4**, 3.00 mmol, 517 mg) and complex **VII** (0.20 mmol, 131 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc/$Et_3N$, 100:2.5:1), **282b** was isolated as a yellow oil (1.26 mmol, 351 mg, 62 %). Prior to chromatography, the ratio **282a**/**282b** was determined to be 2:98.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 1.96 (quin, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 2.79 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 3.16 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 3.60 (br. s, 1 H), 6.58 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H), 6.70 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.17 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 7.35-7.42 (m, 2 H), 7.43-7.48 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 31.0 ($CH_2$), 33.2 ($CH_2$), 43.3 ($CH_2$), 112.8 (CH), 117.4 (CH), 122.9 (q, $^3J_{C,F}$ = 3.7 Hz, CH), 124.2 (q, $^1J_{C,F}$ = 272.3 Hz, $CF_3$), 125.0 (q, $^3J_{C,F}$ = 3.6 Hz, CH), 128.8 (CH), 129.3 (CH), 130.8 (q, $^2J_{C,F}$ = 32.2 Hz, C), 131.8 (CH), 142.6 (C), 148.2 (C) ppm.

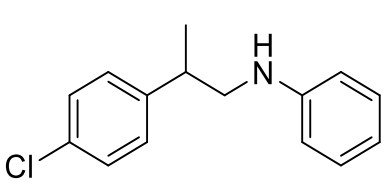
IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3425, 3052, 2937, 2863, 1604, 1507, 1330, 1258, 1163, 1122, 800, 750, 693 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 279 (11) $[M]^+$, 159 (7) $[C_8H_6F_3]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (19) $[C_6H_5]^+$.

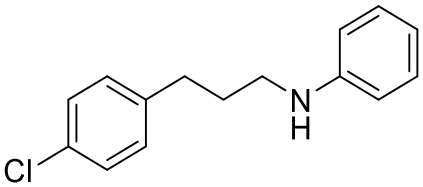
HRMS (EI): *m*/*z* calcd. for ($C_{16}H_{16}NF_3$) 279.1235 ($[M]^+$), found 279.1234.

**283a: *N* -(2-(4-Chlorophenyl)propyl)aniline**

**283b: *N*-(3-(4-Chlorophenyl)propyl)aniline**




$C_{15}H_{16}ClN$
MW: 245.75
**283a**




$C_{15}H_{16}ClN$
MW: 245.75
**283b**

General procedure P was used to synthesize **283a** and **283b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and 4-chlorostyrene (**279**, 3.00 mmol, 416 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 40:1 → PE/EtOAc, 30:1 → PE/EtOAc, 10:1), **283a** and **283b** were isolated as yellow oils.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) **283a**: $\delta$ = 1.24 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 2.97 (sext, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1 H), 3.12 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.6 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 3.25 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.6 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.2 Hz, 1 H), 3.57 (br. s, 1 H), 6.49 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 6.63 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.04-7.12 (m, 4 H), 7.19-7.24 (m, 2 H) ppm; **283b**: $\delta$ = 1.91 (quin, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 2 H), 2.69 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H), 3.12 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 3.57 (br. s, 1 H), 6.57 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H), 6.69 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 1 H), 7.11 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H), 7.17 (t, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H), 7.21-7.27 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **283a**: $\delta$ = 19.6 ($CH_3$), 38.7 (CH), 50.9 ($CH_2$), 113.0 (CH), 117.6 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.3 (CH), 132.3 (C), 143.0 (C), 147.8 (C) ppm; **283b**: $\delta$ = 31.0 ($CH_2$), 32.7 ($CH_2$), 43.2 ($CH_2$), 112.7 (CH), 117.3 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 129.7 (CH), 131.6 (C), 140.0 (C), 148.2 (C) ppm.

IR (neat, NaCl) **283a**: 1/$\lambda$ = 3414, 3051, 3022, 2963, 2928, 1603, 1506, 1410, 1320, 1179, 1153, 991 cm$^{-1}$; **283b**: 1/$\lambda$ = 3418, 3054, 3027, 2925, 2856, 1603, 1506, 1491, 1320, 1259, 1090, 1013, 802, 749, 693 cm$^{-1}$.

GC/MS **283a**: *m*/*z* (%) = 245 (4) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (22) $[C_6H_5]^+$; **283b**: *m*/*z* (%) = 245 (16) $[M]^+$, 125 (9) $[C_7H_6Cl]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (23) $[C_6H_5]^+$.

HRMS (EI) **283b**: *m*/*z* calcd. for ($C_{15}H_{16}NCl$) 245.0971 ($[M]^+$), found 245.0966.

**Table 31**: Yields of **283a** + **283b**.

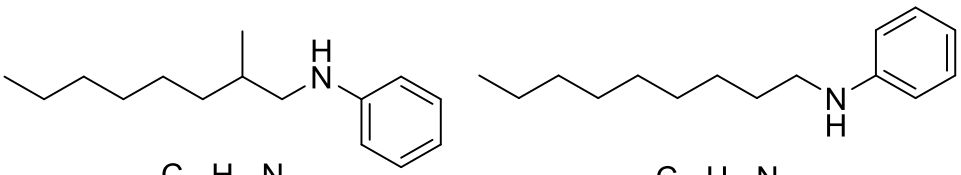
| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg) | Yield (mmol) | Yield (%) | Selectivity **283a**/**283b**[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **VII** (10 mol%) | 347[b] | 1.41[b] | 71[b] | 4:96 |
| 2 | $Ta(NMe_2)_5$ (10 mol%) | 347[c] | 1.42[c] | 71[c] | 97:3 |

[a] GC analysis prior to chromatography. [b] A mixture of **283b** and ligand **122** was isolated (358 mg) containing 11 mg of ligand **122** (0.04 mmol) according to $^1$H NMR spectra. [c] Yield of isolated **283a**.

### 8.8.5 Intermolecular Hydroaminoalkylation of Alkenes with *N*-Methylaniline

**50a: *N*-(2-Methyloctyl)aniline**

**50b: *N*-Nonylaniline**



$C_{15}H_{25}N$
MW: 219.37
**50a**

$C_{15}H_{25}N$
MW: 219.37
**50b**

General procedure P was used to synthesize **50a** and **50b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and 1-octene (**48**, 3.00 mmol, 337 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 30:1), a mixture of **50a** and **50b** was isolated as a yellow oil.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS, mixture of isomers) **50a**: $\delta$ = 0.89 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 3 H), 0.96 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3 H), 1.12-1.22 (m, 1 H), 1.23-1.47 (m, 9 H), 1.68-1.77 (m, 1 H), 2.87 (dd, $^2J_{H,H}$ = 11.9 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 1 H), 3.04 (dd, $^2J_{H,H}$ = 11.8 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 1 H), 3.66 (br. s, 1 H), 6.59 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H), 6.67 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.13-7.19 (m, 2 H) ppm; important signals of the minor regioisomer **50b**: $\delta$ = 1.56-1.64 (m, 1 H), 3.09 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of isomers) **50a**: $\delta$ = 14.1 ($CH_3$), 18.1 ($CH_3$), 22.7 ($CH_2$), 26.9 ($CH_2$), 29.6 ($CH_2$), 31.9 ($CH_2$), 32.9 (CH), 34.8 ($CH_2$), 50.3 ($CH_2$), 112.6 (CH), 116.9 (CH), 129.2 (CH), 148.6 (C) ppm; important signals of the minor regioisomer **50b**: $\delta$ = 27.2 ($CH_2$), 29.3 ($CH_2$), 29.5 ($CH_2$), 29.5 ($CH_2$), 44.0 ($CH_2$), 112.7 (CH), 117.1 (CH), 148.4 (C) ppm.

IR (neat, NaCl, mixture of isomers): 1/$\lambda$ = 3421, 3052, 3021, 2956, 2926, 2855, 1603, 1507, 1467, 1320, 1259, 747, 691 $cm^{-1}$.

GC/MS (mixture of isomers) **50a**: *m*/*z* (%) = 219 (13) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (9) $[C_6H_5]^+$; **50b**: *m*/*z* (%) = 219 (10) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (8) $[C_6H_5]^+$.

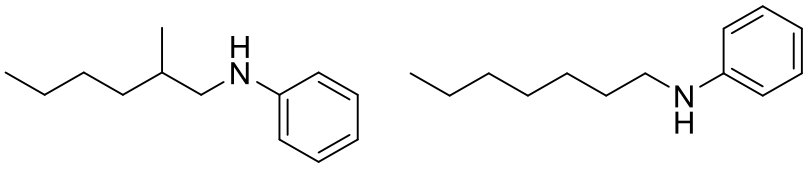
**Table 32**: Yields of **50a** + **50b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **50a**/**50b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 434 | 1.98 | 99 | 97:3 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 228 | 1.04 | 52 | 94:6 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 258 | 1.18 | 59 | 89:11 |

[a] Yield of isolated **50a**. [b] GC analysis prior to chromatography.

**289a: *N*-(2-Methylhexyl)aniline**

**289b: *N*-Heptylaniline**



$C_{13}H_{21}N$
MW: 191.32
**289a**



$C_{13}H_{21}N$
MW: 191.32
**289b**

General procedure P was used to synthesize **289a** and **289b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg), 1-hexene (**8**, 3.00 mmol, 253 mg) and complex **VII** (0.20 mmol, 131 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 30:1), a mixture of **289a** and **289b** was isolated as a yellow oil (0.34 mmol, 65 mg, 17 %). Prior to chromatography, the ratio **289a**/**289b** was determined to be 90:10.

$^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of isomers) signals of major regioisomer **289a**: $\delta$ = 0.96-1.01 (m, 3 H), 1.02-1.67 (m, 8 H), 1.69-1.84 (m, 2

H), 2.83-2.92 (m, 1 H), 3.04-3.13 (m, 1 H), 6.59-6.64 (m, 2 H), 6.69 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.15-7.21 (m, 2 H) ppm; signals of the minor regioisomer **289b** could be detected in $^{1}$H NMR spectrum.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of isomers) signals of the major regioisomer **289a**: $\delta$ = 14.1 ($CH_3$), 18.1 ($CH_3$), 23.0 ($CH_2$), 29.5 ($CH_2$), 32.7 ($CH_2$), 32.9 (CH), 34.5 ($CH_2$), 50.3 ($CH_2$), 112.6 (CH), 116.9 (CH), 129.2 (CH), 148.6 (C) ppm; signals of the minor regioisomer **289b**: $\delta$ = 22.6 ($CH_2$), 27.1 ($CH_2$), 29.1 ($CH_2$), 31.8 ($CH_2$), 32.6 ($CH_2$), 41.5 ($CH_2$), 112.8 (CH), 117.1 (CH) ppm.

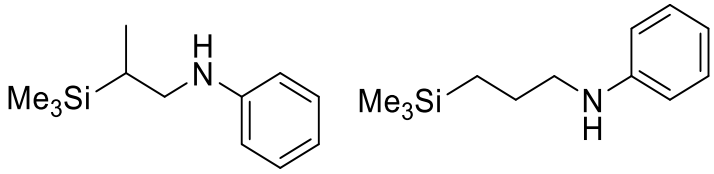
IR (neat, NaCl, mixture of isomers): 1/$\lambda$ = 3421, 3052, 3020, 2954, 2927, 2858, 1603, 1507, 1468, 1379, 1320, 1259, 1179, 1070, 992, 748, 692 cm$^{-1}$.

GC/MS (mixture of isomers): *m*/*z* (%) = 191 (9) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (12) $[C_6H_5]^+$.

HRMS (EI, mixture of isomers): *m*/*z* calcd. for ($C_{13}H_{21}N$) 191.1674 ($[M]^+$), found 191.1664.

**290a: *N*-(2-(Trimethylsilyl)propyl)aniline**

**290b: *N*-(3-(Trimethylsilyl)propyl)aniline**




$C_{12}H_{21}NSi$
MW: 207.39
**290a**

$C_{12}H_{21}NSi$
MW: 207.39
**290b**

General procedure P was used to synthesize **290b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg), vinyltrimethylsilane (**287**, 3.00 mmol, 301 mg) and complex **VII** (0.20 mmol, 131 mg, 10 mol%) as catalyst. The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 20:1), **290b** was isolated as a yellow oil (0.30 mmol, 62 mg, 15 %). Prior to chromatography, the ratio **290a**/**290b** was determined to be 17:82.

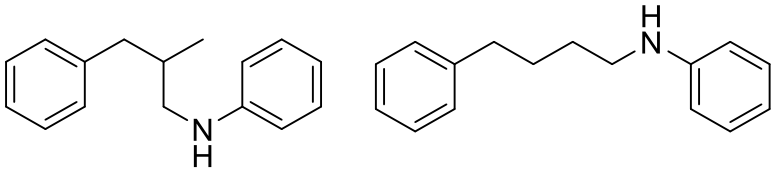
$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = −0.04-0.08 (m, 9 H), 0.56-0.63 (m, 2 H), 1.63 (quin, $^{3}J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H), 3.12 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 3.65 (br. s, 1 H), 6.62 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H), 6.70 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.19 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = −1.7 ($CH_3$), 14.1 ($CH_2$), 24.1 ($CH_2$), 47.3 ($CH_2$), 112.7 (CH), 117.1 (CH), 129.2 (CH), 148.5 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 207 (7) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 73 (14) $[C_3H_9Si]^+$.

**51a: *N*-(2-Methyl-3-phenylpropyl)aniline**

**51b: *N*-(4-Phenylbutyl)aniline**



$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**51a**



$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**51b**

General procedure P was used to synthesize **51a** and **51b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and allylbenzene (**49**, 3.00 mmol, 355 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 5:1), a mixture of **51a** and **51b** was isolated as a clear yellow oil.

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS, mixture of isomers) major regioisomer **51a**: $\delta$ = 0.96 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 2.01-2.11 (m, 1 H), 2.49 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 13.5 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1 H), 2.74 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 13.5 Hz,$^{3}J_{H,H}$ = 6.3 Hz, 1 H), 2.94 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 1 H), 3.08 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 12.5 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 1 H), 3.65 (br. s, 1 H), 6.53 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H), 6.67 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.13-7.21 (m, 5 H), 7.28 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 2 H) ppm; important signals of the minor regioisomer **51b**: $\delta$ = 1.63-1.69 (m, 2 H), 1.72-1.78 (m, 2 H), 2.67 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H), 3.14 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}C$ NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of isomers) major regioisomer **51a**: $\delta$ = 18.0 ($CH_3$), 35.0 (CH), 41.3 ($CH_2$), 49.8 ($CH_2$), 112.7 (CH), 117.0 (CH), 125.9 (CH), 128.30 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 140.5 (C), 148.4 (C) ppm; important signals of the minor regioisomer **51b**: $\delta$ = 28.9 ($CH_2$), 29.1 ($CH_2$), 35.6 ($CH_2$), 43.8 ($CH_2$) ppm.

IR (neat, NaCl, mixture of isomers): $1/\lambda$ = 3418, 3053, 3024, 2923, 1602, 1506, 1320, 1258, 746, 692 $cm^{-1}$.

MS (CI, mixture of isomers): *m*/*z* (%) = 226 (100) $[M+H]^+$, 106 (4) $[C_7H_8N]^+$.

HRMS (EI, mixture of isomers): *m*/*z* calcd. for ($C_{16}H_{20}N$) 226.1596 ($[M+H]^+$), found 226.1592.

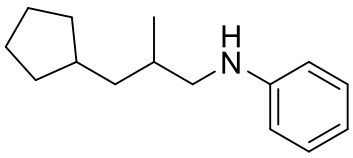
**Table 33**: Yields of **51a** + **51b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **51a**/**51b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 409 | 1.82 | 91 | 90:10 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 67 | 0.30 | 15 | 81:19 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 41 | 0.18 | 9 | 73:27 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | 441 | 1.96 | 98 | 97:3 |

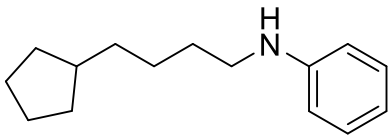
[a] Yield of isolated **51a** + **51b**. [b] GC analysis prior to chromatography.

**261a: *N*-(3-Cyclopentyl-2-methylpropyl)aniline**

**261b: *N*-(4-Cyclopentylbutyl)aniline**



$C_{15}H_{23}N$
MW = 217.36
**261a**



$C_{15}H_{23}N$
MW = 217.36
**261b**

General procedure P was used to synthesize **261a** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and allylcyclopentane (**258**, 3.00 mmol, 331 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 10:1), **261a** was isolated as a yellow oil.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 0.98 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 1.01-1.13 (m, 2 H), 1.21-1.26 (m, 1 H), 1.36-1.42 (m, 1 H), 1.50-1.55 (m, 2 H), 1.58-1.62 (m, 2 H), 1.72-1.81 (m, 3 H), 1.85-1.94 (m, 1 H), 2.86 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.1 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 1 H), 3.06 (dd,$^2J_{H,H}$ = 12.1 Hz, $^3J_{H,H}$ = 5.6 Hz, 1 H), 3.66 (br. s, 1 H), 6.59 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 6.67 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.14-7.18 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 18.3 ($CH_3$), 25.1 ($CH_2$), 32.0 (CH), 32.6 ($CH_2$), 33.4 ($CH_2$), 37.5 (CH), 41.5 ($CH_2$), 50.6 ($CH_2$), 112.6 (CH), 116.9 (CH), 129.2 (CH), 148.6 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3421, 3051, 3019, 2949, 2866, 1602, 1506, 1320, 1258, 747, 691 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 217 (8) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (13) $[C_6H_5]^+$.

HRMS (EI): *m*/*z* calcd. for ($C_{15}H_{24}N$) 218.1909 ($[M+H]^+$), found 218.1905.

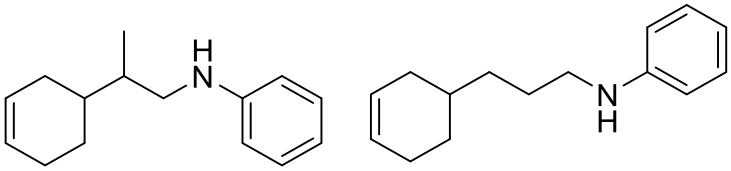
**Table 34**: Yields of **261a**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **261a**/**261b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 367 | 1.69 | 85 | 93:7 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 130 | 0.60 | 30 | 93:7 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 70 | 0.62 | 16 | 83:17 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | 421 | 1.94 | 97 | 92:8 |

[a] Yield of **261a**. [b] GC analysis prior to chromatography.

**262a: *N*-(2-(Cyclohex-3-en-1-yl)propyl)aniline**

**262b: *N*-(3-(Cyclohex-3-en-1-yl)propyl)aniline**



$C_{15}H_{21}N$
MW: 215.34
**262a**



$C_{15}H_{21}N$
MW: 215.34
**262b**

General procedure P was used to synthesize **262a** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and 4-vinyl-1-cyclohexene (**259**, 3.00 mmol, 325 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 10:1), **262a** was isolated as a slightly yellow oil.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS, mixture of diastereomers): $\delta$ = 0.95 (m, 3 H) 1.22-2.07 (m, 8 H), 2.87-2.92 (m, 1 H), 3.13-3.18 (m, 1 H) 3.62 (br. s, 1 H), 5.67 (br. s, 2 H), 6.58 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 6.67 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 7.16 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of diastereomers): $\delta$ = 14.3 ($CH_3$), 14.8 ($CH_3$), 24.9 ($CH_2$), 25.8 ($CH_2$), 26.0 ($CH_2$), 26.8 ($CH_2$), 27.2 ($CH_2$), 29.5 ($CH_2$), 36.4 (CH), 36.6 (CH), 37.1 (CH), 37.3 (CH), 47.7 ($CH_2$),

47.8 ($CH_2$), 112.5 (CH), 112.6 (CH), 116.9 (CH), 117.0 (CH),126.4 (CH), 126.6 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 129.2 (CH), 148.4 (C), 148.5 (C) ppm.

IR (neat, NaCl, mixture of diastereomers): $1/\lambda$ = 3425, 3053, 3022, 2918, 2839, 1602, 1506, 1320, 1258, 733, 693, 650 $cm^{-1}$.

MS (CI, mixture of diastereomers): *m*/*z* (%) = 216 (100) $[M+H]^+$, 106 (16) $[C_7H_8N]^+$.

HRMS (EI, mixture of diastereomers): *m*/*z* calcd. for ($C_{15}H_{22}N$) 216.1752 ($[M+H]^+$), found 216.1749.

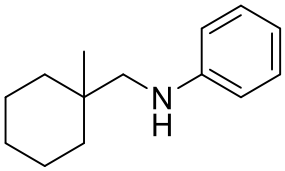
**Table 35**: Yields of **262a**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **262a**/**262b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 234 | 1.38 | 69 | 89:11 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 90 | 0.42 | 21 | 93:7 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 39 | 0.18 | 9 | 86:14 |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | 392 | 1.82 | 91 | 96:4 |

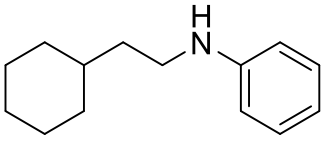
[a] Yield of isolated **262a**. [b] GC analysis prior to chromatography.

**263a: *N*-((1-Methylcyclohexyl)methyl)aniline**

**263b: *N*-(2-Cyclohexyl)aniline**



$C_{14}H_{21}N$
MW: 203.33
**263a**



$C_{14}H_{21}N$
MW: 203.33
**263b**

General procedure P was used to synthesize **263a** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and methylenecyclohexane (**260**, 3.00 mmol, 289 mg).

The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 20:1), **263a** was isolated as a clear yellow oil.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): $\delta$ = 0.98 (s, 3 H), 1.28-1.37 (m, 5 H), 1.44-1.52 (m, 5 H), 2.93 (s, 2 H), 3.61 (br. s, 1 H), 6.62 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2 H), 6.66 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 1 H), 7.16 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 21.9 ($CH_2$), 23.4 ($CH_3$), 26.4 ($CH_2$), 34.2 (C), 35.8 ($CH_2$), 54.7 ($CH_2$), 112.6 (CH), 116.8 (CH), 129.2 (CH), 149.2 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3422, 3052, 3020, 2926, 2850, 1602, 1507, 1465, 1380, 747, 691 $cm^{-1}$.

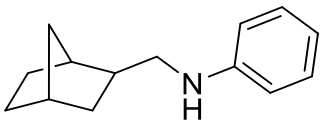
GC/MS: *m*/*z* (%) = 203 (9) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (15) $[C_6H_5]^+$.

**Table 36**: Yields of **263a**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **263a**/**263b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 65 | 0.32 | 16 | 99:1 |
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 24 | 0.12 | 6 | 99:1 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | - | - | - | - |
| 4 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | 370 | 1.82 | 91 | 99:1 |
| 5 | **X** (10 mol%) | 366 | 1.80 | 90 | 99:1 |

[a] Yield of isolated **263a**. [b] GC analysis prior to chromatography.

**16: *N*-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methyl)**



$C_{14}H_{19}N$
MW: 201.31
**16**

General procedure P was used to synthesize **16** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and norbornene (**14**, 3.00 mmol, 283 mg). The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 20:1), **16** was isolated as a yellow oil.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS, mixture of diastereomers) signals of the major diastereomer: $\delta$ = 1.08-1.21 (m, 4 H), 1.32-1.38 (m, 1 H), 1.43-1.57 (m, 3 H), 1.68-1.73 (m, 1 H), 2.14 (br. s, 1 H), 2.24 (br. s, 1 H), 2.81 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7 Hz, 1 H), 2.90-2.94 (m, 1 H), 3.63 (br. s, 1 H), 6.59 (d, $^3J_{H,H}$ = 8 Hz, 2 H), 6.67 (t, $^3J_{H,H}$ = 7 Hz, 1 H), 7.16 (t, $^3J_{H,H}$ = 8 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of diastereomers) signals of the major diastereomer: $\delta$ = 28.8 ($CH_2$), 29.8 ($CH_2$), 35.3 ($CH_2$), 35.9 ($CH_2$), 36.3 (CH), 39.3 (CH), 42.0 (CH), 49.3 ($CH_2$), 112.6 (CH), 116.9 (CH), 129.2 (CH), 148.6 (C) ppm.

IR (neat, NaCl, mixture of diastereomers): 1/$\lambda$ = 3416, 3050, 2947, 1603, 1503, 1323, 1253, 747, 691 $cm^{-1}$.

GC/MS (mixture of diastereomers): *m*/*z* (%) = 201 (11) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (13) $[C_6H_5]^+$.

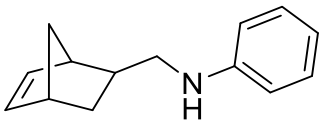
**Table 37**: Yields of **16**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg) | Yield (mmol) | Yield (%) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (10 mol%) | 281 | 1.40 | 70[b] |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 2 | $Ti(NMe_2)_4$ (10 mol%) + **53** (20 mol%) | 364 | 1.81 | 91 |
| 3 | **VII** (10 mol%) | 282 | 1.40 | 70 |

[a] GC analysis prior to chromatography. [b] In addition, double-alkylation of the amine occurred in the α-position to the nitrogen atom in 26 % yield

**288: *N*-((Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)methyl)aniline**



$C_{14}H_{17}N$
MW: 199.30
**288**

General procedure P was used to synthesize **288** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg), norbornadiene (**286**, 3.00 mmol, 276 mg) and complex **VII** (0.20 mmol, 131 mg, 10 mol%) as catalyst. The reaction was performed at 140 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, hexanes/EtOAc, 30:1), **288** was isolated as a colorless oil (1.94 mmol, 387 mg, 97 %).

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C, mixture of dastereomers) signals of major diastereomer: $\delta$ = 1.21 (dt, $^3J_{H,H}$ = 11.5 Hz, $^3J_{H,H}$ = 3.8 Hz, 1 H), 1.31-1.41 (m, 3 H), 1.64-1.71 (m, 1 H), 2.72 (br. s, 1 H), 2.85 (br. s, 1 H), 3.07 (dd, $^3J_{H,H}$ = 11.8 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 1 H), 3.16 (dd, $^3J_{H,H}$ = 11.8 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 1 H), 3.70 (br. s, 1 H), 6.07 (dd, $^3J_{H,H}$ = 5.6 Hz, $^4J_{H,H}$ = 2.8 Hz, 1 H), 6.10 (dd, $J_{H,H}$ = 5.6 Hz, $J_{H,H}$ = 3.0 Hz, 1 H), 6.61 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 6.69 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.17 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of diastereomers) signals of major diastereomer: $\delta$ = 31.2 ($CH_2$), 38.9 (CH), 41.7 (CH), 44.4 (CH), 45.2 ($CH_2$), 49.5 ($CH_2$), 112.6 (CH), 117.1 (CH), 129.2 (CH), 136.4 (CH), 136.7 (CH), 148.4 (C) ppm.

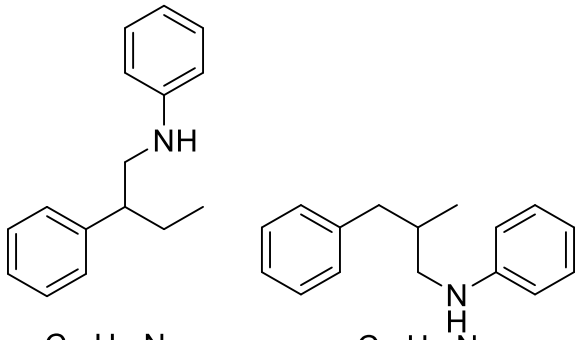
IR (neat, NaCl, mixture of diastereomers): $1/\lambda$ = 3416, 3054, 3019, 2963, 2866, 1603, 1506, 1473, 1430, 1330, 1254, 1179, 1154, 992, 903, 866, 748, 708, 692 $cm^{-1}$.

GC/MS (mixture of diastereomers): *m*/*z* (%) = 199 (29) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 93 (11) $[C_7H_9]^+$.

### 8.8.6 Intermolecular Hydroaminoalkylation of Internal Alkenes with Secondary Amines

**294a: *N*-(2-Phenylbutyl)aniline**

**294b: *N*-(2-Methyl-3-phenylpropyl)aniline**




$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**294a**

$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**294b**

General procedure P was used to synthesize **294b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg), β-methylstyrene (**293**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 95:1), **294b** was isolated as a yellow oil (1.28 mmol, 289 mg, 64 %). Prior to chromatography, the ratio **294a**/**294b** was determined to be 1:99.

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.96 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 2.06 (octet, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 1 H), 2.49 (dd, $^2J_{H,H}$ = 13.5 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1 H), 2.74 (dd, $^2J_{H,H}$ = 13.5 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 1 H), 2.93 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.5 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1 H), 3.08 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.5 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.1 Hz, 1 H), 3.66 (br. s, 1 H), 6.53 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 6.67 (br. t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.22-7.11 (m, 5H), 7.28 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 18.1 ($CH_3$), 35.0 (CH), 41.3 ($CH_2$), 49.8 ($CH_2$), 112.7 (CH), 117.0 (CH), 125.9 (CH), 128.3 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 140.5 (C), 148.3 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3419, 3083, 3053, 3024, 2956, 2924, 2868, 1602, 1507, 1454, 1431, 1379, 1321, 1259, 1179, 1154, 1068, 747, 693 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 225 (9) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 91 (12) $[C_6H_5N]^+$, 77 (24) $[C_6H_5]^+$.

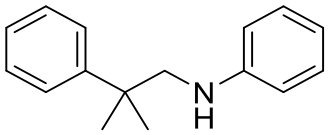
**Table 38**: Yields of **294a** + **294b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **294a**/**294b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | - | - | - | |
| 2 | **X** (10 mol%) | 288 | 1.28 | 64 | 1:99 |

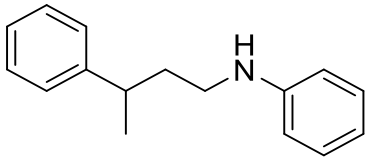
[a] Yield of isolated **294b**. [b] GC analysis prior to chromatography.

**22a: *N*-(2-Methyl-2-phenylpropyl)aniline**

**22b: *N*-(3-Phenylbutyl)aniline**



$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**22a**



$C_{16}H_{19}N$
MW: 225.33
**22b**

General procedure P was used to synthesize **22a** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg), α-methylstyrene (**19**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 100:1), **22a** was isolated as a yellow oil (1.72 mmol, 387 mg, 86 %). Prior to chromatography, the ratio **22a**/**22b** was determined to be 99:1.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 1.41 (s, 6 H), 3.28 (s, 3 H), 6.53 (br. d, $^3J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 2 H), 6.66 (br. t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.13 (br. t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 2 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.35 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 2 H), 7.28-7.42 (m, 2 H) ppm.

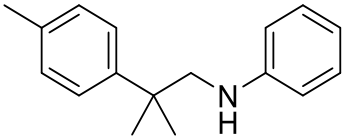
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 27.4 ($CH_3$), 38.9 (C), 55.7 ($CH_2$), 112.7 (CH), 117.1 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (CH), 128.5 (CH), 129.1 (CH), 146.7 (C), 148.7 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3413, 3054, 2964, 1602, 1506, 1320, 1256, 1031, 748, 692 $cm^{-1}$.

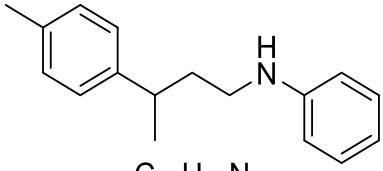
GC/MS: *m*/*z* (%) = 225 (6) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 91 (9) $[C_7H_7]^+$, 77 (14) $[C_6H_5]^+$.

**303a: *N*-(2-Methyl-2-(*p*-tolyl)propyl)aniline**

**303b: *N*-(3-(*p*-Tolyl)butyl)aniline**



$C_{17}H_{21}N$
MW: 239.36
**303a**



$C_{17}H_{21}N$
MW: 239.36
**303b**

General procedure P was used to synthesize **303a** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg) and *p*,α-dimethylstyrene (**285**, 3.00 mmol, 397 mg). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 100:1), **303a** was isolated as a yellow oil.

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 1.39 (s, 6 H), 2.33 (s, 3 H), 3.25 (s, 2 H), 3.32 (br. s, 1 H), 6.53 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 6.65 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.22-7.09 (m, 4 H), 7.28 (br. d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 20.9 ($CH_3$), 27.5 ($CH_3$), 38.5 (C), 55.6 ($CH_2$), 112.7 (CH), 117.0 (CH), 126.0 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 135.7 (C), 143.6 (C), 148.7 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3412, 3052, 3021, 2963, 2923, 2869, 1603, 1506, 1476, 1430, 1388, 1295, 1255, 1179, 1115, 817, 748, 692 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 239 (3) $[M]^+$, 133 (3) $[C_9H_{11}N]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (15) $[C_6H_5]^+$.

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{17}H_{21}NNa$) 262.1572 ($[M+Na]^+$), found 262.1566.

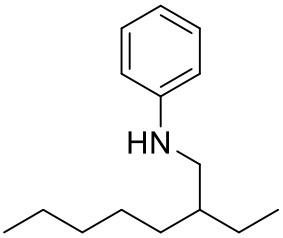
**Table 39**: Yields of **303a** + **303b**.

| Entry | Catalyst (mol%) | Yield (mg)[a] | Yield (mmol)[a] | Yield (%)[a] | Selectivity **303a**/**303b**[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **VII** (10 mol%) | - | - | - | |
| 2 | $Ta(NMe_2)_5$ (8 mol%) | 393[c] | 1.64[c] | 82[c] | 99:1 |
| 3 | **X** (10 mol%) | 435 | 1.82 | 91 | 99:1 |

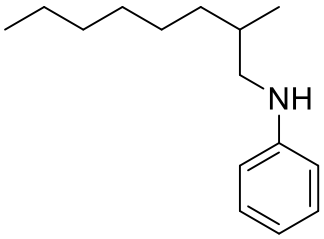
[a] Yield of isolated **303a**. [b] GC analysis prior to chromatography. [c] The reaction was performed at 140 °C for 96 h.

**304a: *N*-(2-Ethylheptyl)aniline**

**304b: *N*-(2-Methyloctyl)aniline**




$C_{15}H_{25}N$
MW: 219.37
**304a**




$C_{15}H_{25}N$
MW: 219.37
**304b**

General procedure P was used to synthesize **304a** and **304b** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg), (*E*)-2-octene (**296**, 3.00 mmol, 337 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 100:1), a mixture of **304a** and **304b** was isolated as a yellow oil (0.32 mmol, 69 mg, 16 %). Prior to chromatography, the ratio **304a**/**304b** was determined to be 35:65.

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C, mixture of isomers) signals of the major regioisomer **304b**: $\delta$ = 0.81 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3 H), 0.89 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 1.41-1.05 (m, 13H), 1.66 (octet, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 1 H), 2.80 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 3.01-2.92 (m, 1 H), 3.59 (br. s, 1 H), 6.53 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 6.60 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.09 (t, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H) ppm; important signals of the minor regioisomer **304a**: $\delta$ = 0.82 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3

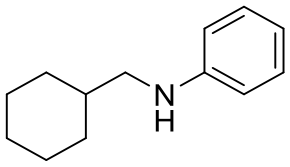
H), 0.84 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 3 H), 1.49 (sept, $^{3}J_{H,H}$ = 6.1 Hz, 1 H), 3.01-2.92 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of isomers) signals of the major regioisomer **304b**: $\delta$ = 14.1 ($CH_3$), 18.1 ($CH_3$), 22.7 ($CH_2$), 26.9 ($CH_2$), 29.6 ($CH_2$), 31.9 ($CH_2$), 32.9 (CH), 34.8 ($CH_2$), 50.3 ($CH_2$), 112.6 (CH), 116.9 (CH), 129.2 (CH), 148.7 (C) ppm; signals of the minor regioisomer **304a**: $\delta$ = 10.9 ($CH_3$), 14.1 ($CH_3$), 22.7 ($CH_2$), 24.5 ($CH_2$), 26.4 ($CH_2$), 31.6 ($CH_2$), 32.3 ($CH_2$), 39.1 (CH), 47.0 ($CH_2$), 112.6 (CH), 116.9 (CH), 129.2 (CH), 148.6 (C) ppm.

IR (neat, NaCl, mixture of isomers): 1/$\lambda$ = 3421, 3052, 3021, 2957, 2926, 2856, 1603, 1506, 1465, 1320, 1260, 747, 691 $cm^{-1}$.

GC/MS (mixture of isomers): *m*/*z* (%) = 219 ($[M]^+$), 106 ($[C_7H_8N]^+$), 77 ($[C_6H_5]^+$).

**23: *N*-(Cyclohexylmethyl)aniline**



$C_{13}H_{19}N$
M: 189.30
**23**

General procedure P was used to synthesize **23** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg), cyclohexene (**20**, 3.00 mmol, 246 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 100:1), **23** was isolated as a yellow oil (1.44 mmol, 272 mg, 72 %).

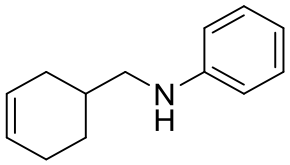
$^{1}$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.98 (qd, $^{2}J_{H,H}$ = 12.1 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 3.1 Hz, 2 H), 1.13-1.31 (m, 3 H), 1.52-1.64 (m, 1 H), 1.65-1.70 (m, 1 H), 1.71-1.78 (m, 2 H), 1.78-1.85 (m, 2 H), 2.95 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 2 H), 3.71 (br. s, 1H), 6.56-6.61 (m, 2 H), 6.67 (tt, $^{3}J_{H,H}$ = 7.3 Hz, $^{4}J_{H,H}$ = 1.0 Hz, 1 H), 7.18-7.13 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 26.0 ($CH_2$), 26.6 ($CH_2$), 31.3 ($CH_2$), 37.6 (CH), 50.6 ($CH_2$), 112.7 (CH), 116.9 (CH), 129.2 (CH), 148.6 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3419, 3051, 3020, 2926, 2851, 1603, 1506, 1448, 1323, 1259, 1152, 1114, 747, 692 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 189 (9) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (21) $[C_6H_5]^+$.

**305: *N*-(Cyclohex-3-en-1ylmethyl)aniline**



$C_{13}H_{17}N$
MW: 187.29
**305**

General procedure P was used to synthesize **305** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg), 1,4-cyclohexadiene (**301**, 3.00 mmol, 240 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 90:1), **305** was isolated as a yellow oil (1.86 mmol, 348 mg, 93 %).

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 1.28-1.39 (m, 1 H), 1.74-1.83 (m, 1 H), 1.83-1.96 (m, 2 H), 2.03-2.13 (m, 2 H), 2.15-2.24 (m, 1 H), 3.01-3.10 (m, 2H), 3.73 (br. s, 1 H), 5.63-5.73 (m, 2 H), 6.61 (br. d, $^3J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 2 H), 6.68 (br. t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (br. t, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 2H) ppm.

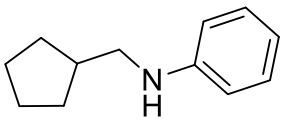
$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 24.7 ($CH_2$), 26.8 ($CH_2$), 29.7 ($CH_2$), 33.5 (CH), 49.7 ($CH_2$), 112.6 (CH), 117.0 (CH), 125.8 (CH), 127.2 (CH), 129.2 (CH), 148.5 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3418, 3051, 3021, 2916, 2837, 1603, 1507, 1433, 1323, 1254, 1179, 748, 692 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) =187 ($[M]^+$), 106 ($[C_7H_8N]^+$), 77 ($[C_6H_5]^+$).

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{13}H_{18}N$) 188.1439 ($[M+H]^+$), found 188.1435.

**306: *N*-(Cyclopentylmethyl)aniline**



$C_{12}H_{17}N$
MW: 175.28
**306**

General procedure P was used to synthesize **306** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg), cyclopentene (**302**, 3.00 mmol, 204 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 80:1), **306** was isolated as a yellow oil (1.49 mmol, 262 mg, 75 %).

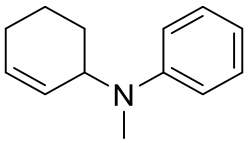
$^1$H NMR (300 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 1.17-1.37 (m, 2 H), 1.47-1.67 (m, 4 H), 1.72-1.91 (m, 2 H), 2.15 (sept, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 1H), 3.02 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2H), 3.64 (br. s, 1H), 6.61 (br. d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2H), 6.68 (br. t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (br. t, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 2H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 25.3 ($CH_2$), 30.7 ($CH_2$), 39.4 (CH), 49.5 ($CH_2$), 112.6 (CH), 117.0 (CH), 129.2 (CH), 148.6 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3416, 3051, 3020, 2949, 2865, 1603, 1507, 1470, 1430, 1321, 1254, 1178, 1122, 992, 866, 748, 692 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 175 (13) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 77 (6) $[C_6H_5]^+$.

**308: *N*-(Cyclohex-2-en-1yl)-*N*-methylaniline**



$C_{13}H_{17}N$
MW: 187.29
**308**

General procedure P was used to synthesize **308** from *N*-methylaniline (**15**, 2.00 mmol, 214 mg), 3-methoxycyclohexene (**307**, 3.00 mmol, 337 mg) and

catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/$Et_2O$, 80:1 → PE/$Et_2O$, 40:1), **308** was isolated as a yellow oil (1.22 mmol, 228 mg, 61 %).

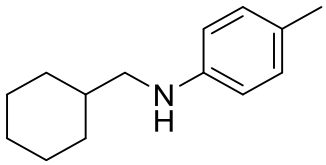
$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 1.52-1.71 (m, 2 H), 1.77-1.91 (m, 2 H), 1.95-2.12 (m, 2 H), 4.41-4.48 (m, 1 H), 5.63 (br. d, $^3J_{H,H}$ = 10.2 Hz, 1 H), 5.88-5.94 (m, 1 H), 6.69 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 1 H), 6.79 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2 H), 7.18-7.27 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 21.5 ($CH_2$), 24.9 ($CH_2$), 25.3 ($CH_2$), 32.4 ($CH_3$), 54.9 (CH), 112.8 (CH), 116.2 (CH), 129.1 (CH), 129.9 (CH), 130.6 (CH), 149.7 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3415, 3020, 2930, 2860, 2835, 1600, 1504, 1448, 1310, 1193, 1104, 995, 748, 724, 691, 664 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 187 (53) $[M]^+$, 159 (100) $[C_{11}H_{13}N]^+$, 107 (79) $[C_7H_9N]^+$, 77 (68) $[C_6H_5]^+$.

**317: *N*-(Cyclohexylmethyl)-4-methylaniline**



$C_{14}H_{21}N$
MW: 203.33
**317**

General procedure P was used to synthesize **317** from 4-methyl-*N*-methylaniline (**213**, 2.00 mmol, 242 mg), cyclohexene (**20**, 3.00 mmol, 247 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 100:1), **317** was isolated as a yellow oil (0.58 mmol, 118 mg, 29 %).

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.92-1.03 (m, 2 H), 1.12-1.30 (m, 3 H), 1.52-1.62 (m, 1 H), 1.64-1.70 (m, 1 H), 1.70-1.76 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.93

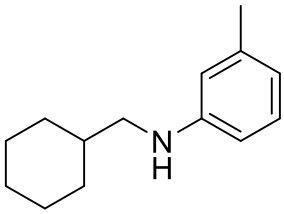
(d, $^{3}J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 2 H), 6.54 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H), 6.97 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 20.3 ($CH_3$), 26.0 ($CH_2$), 26.6 ($CH_2$), 31.3 ($CH_2$), 37.5 (CH), 51.2 ($CH_2$), 113.0 (CH), 126.3 (C), 129.7 (CH), 146.2 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): $1/\lambda$ = 3422, 2923, 1619, 1581, 1521, 1471, 1447, 1318, 1256, 1125, 1040, 966, 916, 897, 845, 805, 704 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 203 (11) $[M]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (12) $[C_7H_7]^+$.

**318: *N*-(Cyclohexylmethyl)-3-methylaniline**



$C_{14}H_{21}N$
MW: 203.33
**318**

General procedure P was used to synthesize **318** from 3-methyl-*N*-methylaniline (**214**, 2.00 mmol, 242 mg), cyclohexene (**20**, 3.00 mmol, 247 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 100:1), **318** was isolated as a yellow oil (0.82 mmol, 167 mg, 41 %).

$^{1}$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.83-1.05 (m, 2 H), 1.07-1.35 (m, 3 H), 1.47-1.87 (m, 6 H), 2.27 (s, 3 H), 2.93 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 2 H), 3.62 (br. s, 1 H), 6.36-6.42 (m, 2 H), 6.49 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 1 H), 7.06 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 1 H) ppm.

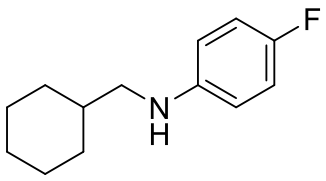
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 21.6 ($CH_3$), 26.0 ($CH_2$), 26.6 ($CH_2$), 31.3 ($CH_2$), 37.6 (CH), 50.6 ($CH_2$), 109.7 (CH), 113.3 (CH), 117.8 (CH), 129.0 (CH), 130.9 (C), 148.6 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3416, 2923, 2851, 1605, 1509, 1492, 1448, 1327, 1262, 1180, 842, 767, 691 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 203 (15) $[M]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (10) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{14}H_{22}N$) 204.1752 ($[M+H]^+$), found 204.1748.

**320: *N*-(Cyclohexylmethyl)-4-fluoroaniline**




$C_{13}H_{18}FN$
MW: 207.29
**320**

General procedure P was used to synthesize **320** from 4-fluoro-*N*-methylaniline (**216**, 2.00 mmol, 250 mg), cyclohexene (**20**, 3.00 mmol, 247 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 95:1), **320** was isolated as a yellow oil (0.98 mmol, 202 mg, 49 %).

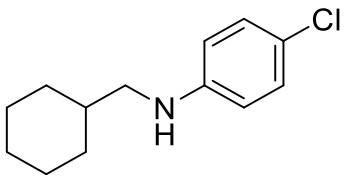
$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.77-1.06 (m, 2 H), 1.08-1.36 (m, 3 H), 1.45-1.89 (m, 6 H), 2.90 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 2 H), 3.56 (br. s, 1 H), 6.45-6.56 (m, 2 H), 6.80-6.93 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 26.0 ($CH_2$), 26.6 ($CH_2$), 31.3 ($CH_2$), 37.5 (CH), 51.3 ($CH_2$), 113.3 (d, $^3J_{C,F}$ = 7.3 Hz, CH), 115.6 (d, $^2J_{C,F}$ = 22.2 Hz, CH), 145.0 (C), 155.5 (d, $^1J_{C,F}$ = 234.2 Hz, C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3424, 2924, 2852, 1613, 1511, 1449, 1404, 1320, 1258, 1222, 1154, 1113, 818, 764 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 207 (13) $[M]^+$, 124 (100) $[C_7H_7NF]^+$, 95 (7) $[C_6H_4F]^+$.

**321: *N*-(Cyclohexylmethyl)-4-chloroaniline**




$C_{13}H_{18}ClN$
MW: 223.74
**321**

General procedure P was used to synthesize **321** from 4-chloro-*N*-methylaniline (**217**, 2.00 mmol, 283 mg), cyclohexene (**20**, 3.00 mmol, 247 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 100:1), **321** was isolated as a yellow oil (0.42 mmol, 94 mg, 21 %).

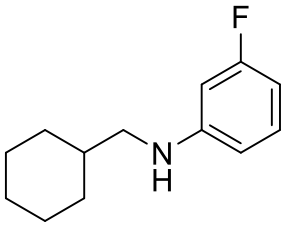
$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.80-1.04 (m, 2 H), 1.08-1.35 (m, 3 H), 1.45-1.63 (m, 1 H), 1.64-1.87 (m, 5 H), 2.91 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 2 H), 3.71 (br. s, 1 H), 6.50 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 2 H), 7.10 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 25.9 ($CH_2$), 26.5 ($CH_2$), 31.2 ($CH_2$), 37.5 (CH), 50.7 ($CH_2$), 113.7 (CH), 121.4 (C), 129.0 (CH), 147.1 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3422, 2924, 2851, 1710, 1601, 1502, 1448, 1401, 1321, 1258, 1150, 1120, 1093, 894, 814 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 223 (5) $[M]^+$, 140 (100) $[C_7H_7NCl]^+$, 76 (3) $[C_6H_4]^+$.

**322: *N*-(Cyclohexylmethyl)-3-fluoroaniline**




$C_{13}H_{18}FN$
MW: 207.29
**322**

General procedure P was used to synthesize **322** from 3-fluoro-*N*-methylaniline (**265**, 2.00 mmol, 250 mg), cyclohexene (**20**, 3.00 mmol, 247 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 95:1), **322** was isolated as a yellow oil (0.88 mmol, 183 mg, 44 %).

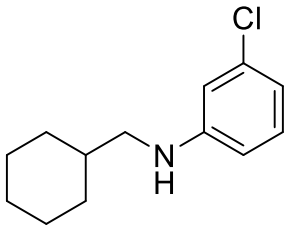
$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.87-1.05 (m, 2 H), 1.07-1.35 (m, 3 H), 1.48-1.86 (m, 6 H), 2.92 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 2 H), 3.82 (br. s, 1 H), 6.21-6.30 (m, 1 H), 6.30-6.39 (m, 2 H), 7.01-7.12 (m, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 25.9 ($CH_2$), 26.5 ($CH_2$), 31.2 ($CH_2$), 37.5 (CH), 50.4 ($CH_2$), 99.0 (d, $^2J_{C,F}$ = 25.3 Hz, CH), 103.1 (d, $^2J_{C,F}$ = 21.6 Hz, CH), 108.5 (d, $^4J_{C,F}$ = 2.2 Hz, CH), 130.1 (d, $^3J_{C,F}$ = 10.4 Hz, CH), 150.4 (d, $^3J_{C,F}$ = 10.8 Hz, C), 164.2 (d, $^1J_{C,F}$ = 242.3 Hz, C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3428, 2923, 2852, 1622, 1511, 1448, 1336, 1282, 1260, 1176, 1150, 997, 967, 926, 826, 757, 682 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 207 (15) $[M]^+$, 124 (100) $[C_7H_7NF]^+$, 95 (8) $[C_6H_4F]^+$.

**323: *N*-(Cyclohexylmethyl)-3-chloroaniline**




$C_{13}H_{18}ClN$
MW: 223.74
**323**

General procedure P was used to synthesize **323** from 3-chloro-*N*-methylaniline (**266**, 2.00 mmol, 283 mg), cyclohexene (**20**, 3.00 mmol, 247 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 95:1), **323** was isolated as a yellow oil (0.06 mmol, 14 mg, 3 %).

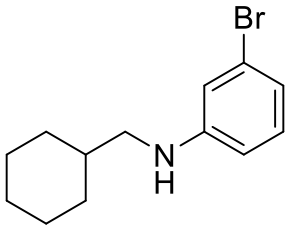
$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.82-1.05 (m, 2 H), 1.08-1.35 (m, 3 H), 1.47-1.86 (m, 6 H), 2.92 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 2 H), 3.78 (br. s, 1 H), 6.44 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 6.51-6.58 (m, 1 H), 6.62 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 7.05 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 25.9 ($CH_2$), 26.5 ($CH_2$), 31.2 ($CH_2$), 37.5 (CH), 50.4 ($CH_2$), 111.0 (CH), 112.1 (CH), 114.5 (C), 116.6 (CH), 130.1 (CH), 149.7 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 223 (12) $[M]^+$, 140 (100) $[C_7H_7NCl]^+$, 111 (4) $[C_6H_4Cl]^+$, 77 (9) $[C_6H_5]^+$.

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{13}H_{19}NCl$) 224.1206 ($[M+H]^+$), found 224.1214.

**324: *N*-(Cyclohexylmethyl)-3-bromoaniline**




$C_{13}H_{18}BrN$
MW: 268.20
**324**

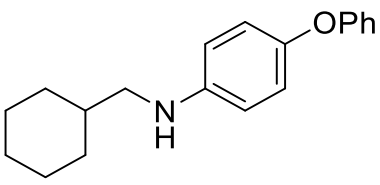
General procedure P was used to synthesize **324** from 3-bromo-*N*-methylaniline (**267**, 2.00 mmol, 372 mg), cyclohexene (**20**, 3.00 mmol, 247 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 100:1), **324** was isolated as a yellow oil (0.14 mmol, 37 mg, 7 %).

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.69-0.98 (m, 2 H), 1.00-1.28 (m, 3 H), 1.37-1.80 (m, 6 H), 2.85 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 2 H), 3.69 (br. s, 1 H), 6.42 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 6.58-6.77 (m, 2 H), 6.92 (t, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 25.9 ($CH_2$), 26.5 ($CH_2$), 31.2 ($CH_2$), 37.5 (CH), 50.3 ($CH_2$), 111.4 (CH), 115.0 (CH), 119.5 (CH), 123.3 (C), 130.4 (CH), 149.9 (C) ppm.

GC/MS: *m*/*z* (%) =268 (10) $[M]^+$, 184 (100) $[C_7H_7NBr]^+$, 155 (4) $[C_6H_4Br]^+$, 105 (24) $[C_7H_7N]^+$, 77 (7) $[C_6H_5]^+$.

**326: *N*-(Cyclohexylmethyl)-4-phenoxyaniline**




$C_{19}H_{23}NO$
MW: 281.40
**326**

General procedure P was used to synthesize **326** from 4-phenoxy-*N*-methylaniline (**316**, 2.00 mmol, 399 mg), cyclohexene (**20**, 3.00 mmol, 247 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/$Et_2O$, 80:1), **326** was isolated as a yellow oil (0.36 mmol, 102 mg, 18 %).

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.73-1.36 (m, 5 H), 1.45-1.89 (m, 6 H), 2.94 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 2 H), 3.63 (br. s, 1 H), 6.52-6.62 (m, 2 H), 6.83-6.95 (m, 4 H), 7.00 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.19-7.31 (m, 2 H) ppm.

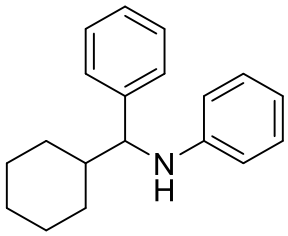
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 26.0 ($CH_2$), 26.6 ($CH_2$), 31.3 ($CH_2$), 37.6 (CH), 51.3 ($CH_2$), 113.6 (CH), 117.0 (CH), 121.3 (CH), 121.8 (CH), 129.4 (CH), 145.2 (C), 147.3 (C), 159.2 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3418, 2923, 2851, 1613, 1589, 1511, 1488, 1233, 1162, 1114, 869, 830, 751, 691 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 281 (19) $[M]^+$, 198 (100) $[C_{13}H_{12}NO]^+$, 77 (10) $[C_6H_5]^+$.

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{19}H_{24}NO$) 282.1858 ($[M+H]^+$), found 282.1861.

**328: *N*-(Cyclohexyl(phenyl)methyl)aniline**




$C_{19}H_{23}N$
MW: 265.40
**328**

General procedure P was used to synthesize **328** from *N*-phenylbenzylamine (**220**, 2.00 mmol, 367 mg), cyclohexene (**20**, 3.00 mmol, 247 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 95:1), **328** was isolated as a yellow oil (0.76 mmol, 202 mg, 38 %).

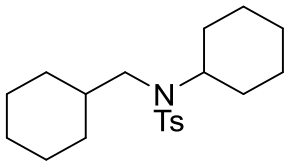
$^{1}$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.99-1.29 (m, 4 H), 1.49-1.56 (m, 1 H), 1.60-1.79 (m, 5 H), 1.84-1.91 (m, 1 H), 4.11 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 6.3 Hz, 1 H), 4.13 (br. s, 1 H), 6.49 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2 H), 6.59 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.02-7.08 (m, 2 H), 7.14-7.23 (m, 1 H), 7.26-7.30 (m, 4 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 26.4 ($CH_2$), 29.4 ($CH_2$), 30.2 ($CH_2$), 44.9 (CH), 63.4 (CH), 113.1 (CH), 116.9 (CH), 126.7 (CH), 127.2 (CH), 128.1 (CH), 129.0 (CH), 142.6 (C), 147.7 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3424, 3052, 3024, 2925, 2852, 1602, 1504, 1450, 1427, 1319, 1257, 1180, 1099, 1077, 1029, 867, 748, 701 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 265 (5) $[M]^+$, 182 (100) $[C_{13}H_{12}N]^+$, 77 (22) $[C_6H_5]^+$.

**332-Ts: *N*-Cyclohexyl-*N*-(cyclohexylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide**




$C_{20}H_{31}NO_2S$
MW: 349.53
**332-Ts**

General procedure Q was used to synthesize **332-Ts** from *N*-cyclohexylmethylamine (**232**, 2.00 mmol, 226 mg), cyclohexene (**20**, 3.00 mmol, 247 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/$Et_2O$, 80:1 → PE/$Et_2O$, 60:1, PE/$Et_2O$, 40:1), **332-Ts** was isolated as a yellow solid (0.52 mmol, 180 mg, 26 %).

$^{1}$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.75-1.89 (m, 21 H), 2.41 (s, 3 H), 2.95 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H), 3.54 (tt, $^{3}J_{H,H}$ = 11.4 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 3.6 Hz, 1 H), 7.27 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H), 7.68 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm.

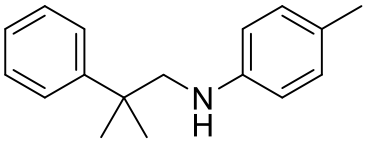
$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 21.5 ($CH_3$), 25.4 ($CH_2$), 26.0 ($CH_2$), 26.2 ($CH_2$), 26.5 ($CH_2$), 31.0 ($CH_2$), 31.8 ($CH_2$), 38.2 (CH), 50.5 ($CH_2$), 58.3 (CH), 126.8 (CH), 129.5 (CH), 138.4 (C), 142.6 (C) ppm.

IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3065, 2928, 2850, 1451, 1334, 1166, 1154, 1092, 1058, 1019, 1006, 812, 803, 764, 665, 561 $cm^{-1}$.

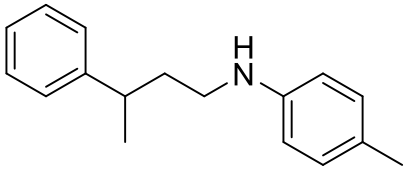
GC/MS: *m*/*z* (%) = 349 (14) $[M]^+$, 194 (100) $[C_{13}H_{24}N]^+$, 155 (20) $[C_7H_7O_2S]^+$, 111 (8) $[C_7H_{13}N]^+$.

**333a: 4-Methyl-*N*-(2-methyl-2-phenylpropyl)aniline**

**333b: 4-Methyl-*N*-(3-phenylbutyl)aniline**



$C_{17}H_{21}N$
MW: 239.36
**333a**



$C_{17}H_{21}N$
MW: 239.36
**333b**

General procedure P was used to synthesize **333a** from 4-methyl-*N*-methylaniline (**213**, 2.00 mmol, 242 mg), α-methylstyrene (**19**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 95:1), **333a** was isolated as a yellow oil (1.76 mmol, 422 mg, 88 %). Prior to chromatography, the ratio **333a**/**333b** was determined to be 99:1.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS, 25 °C): $\delta$ = 1.40 (s, 6 H), 2.21 (s, 3 H), 3.17 (br. s, 1 H), 3.25 (s, 2 H), 6.45 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H), 6.94 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H), 7.22 (br. t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.34 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H), 7.39 (br. d, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 20.3 ($CH_3$), 27.4 ($CH_3$), 38.9 (C), 56.1 ($CH_2$), 112.8 (CH), 126.1 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (C), 128.5 (CH), 129.6 (CH), 146.5 (C), 146.8 (C) ppm.

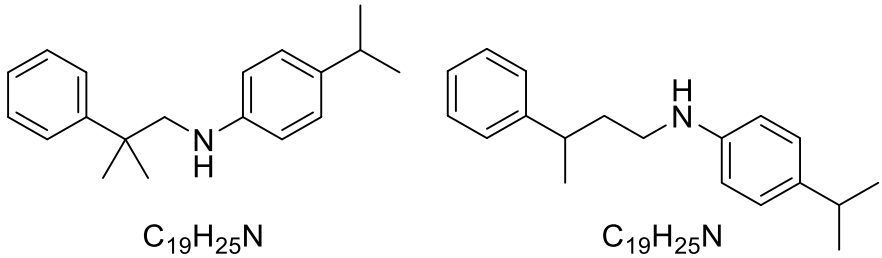
IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3413, 3021, 2964, 2920, 1619, 1521, 1480, 1317, 1294, 1251, 806, 764, 700 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 239 ($[M]^+$), 120 ($[C_8H_{10}N]^+$), 91 ($[C_7H_7]^+$).

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{17}H_{21}NNa$) 262.1572 ($[M+Na]^+$), found 262.1567.

**334a: 4-Isopropyl-*N*-(2-methyl-2-phenylpropyl)aniline**

**334b: 4-Isopropyl-*N*-(3-phenylbutyl)aniline**



$C_{19}H_{25}N$
MW: 267.42
**334a**

$C_{19}H_{25}N$
MW: 267.42
**334b**

General procedure P was used to synthesize **334a** from 4-isopropyl-*N*-methylaniline (**315**, 2.00 mmol, 299 mg), α-methylstyrene (**19**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 100:1, Cer), **334a** was isolated as a yellow oil (0.88 mmol, 235 mg, 44 %). Prior to chromatography, the ratio **334a**/**334b** was determined to be 99:1.

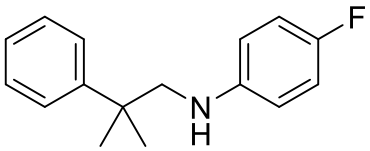
$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 1.19 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 6 H), 1.41 (s, 6 H), 2.78 (sept, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 1 H), 3.26 (s, 2 H), 6.50 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 2 H), 7.01 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H), 7.17-7.26 (m, 1 H), 7.29-7.43 (m, 4 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 24.2 ($CH_3$), 27.5 ($CH_3$), 33.1 (CH), 38.8 (C), 56.0 ($CH_2$), 112.8 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (CH), 127.0 (CH), 128.5 (CH), 137.7 (C), 146.6 (C), 146.8 (C) ppm.

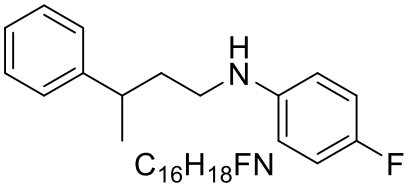
GC/MS: *m*/*z* (%) = 267 (4) $[M]^+$, 148 (100) $[C_{10}H_{14}N]^+$, 91 (11) $[C_6H_5N]^+$.

**335a: 4-Fluoro-*N*-(2-methyl-2-phenylpropyl)aniline**

**335b: 4-Fluoro-*N*-(3-phenylbutyl)aniline**



$C_{16}H_{18}FN$
MW: 243.33
**335a**



$C_{16}H_{18}FN$
MW: 243.33
**335b**

General procedure P was used to synthesize **335a** from 4-fluoro-*N*-methylaniline (**216**, 2.00 mmol, 250 mg), α-methylstyrene (**19**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 80:1), **335a** was isolated as a yellow oil (1.95 mmol, 475 mg, 98 %). Prior to chromatography, the ratio **335a**/**335b** was determined to be 99:1.

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, 25 °C): $\delta$ = 1.41 (s, 6 H), 3.21 (br. s, 1 H), 3.22 (s, 2 H), 6.39-6.49 (m, 2 H), 6.77-6.87 (m, 2 H), 7.23 (tt, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.7 Hz, 1 H), 7.30-7.43 (m, 4 H) ppm.

$^{13}$C NMR (75 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 27.4 ($CH_3$), 38.8 (C), 56.5 ($CH_2$), 113.5 (d, $^3J_{C,F}$ = 7.4 Hz, CH), 115.5 (d, $^2J_{C,F}$ = 22.2 Hz, CH), 126.0 (CH), 126.2 (CH), 128.5 (CH), 145.1 (C), 146.6 (C), 155.6 (d, $^1J_{C,F}$ = 234.5 Hz, C) ppm.

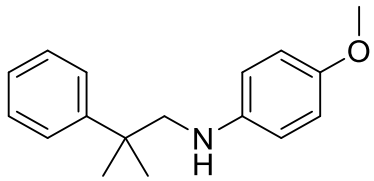
IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3412, 3059, 2965, 1612, 1511, 1481, 1221, 819, 765, 701 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 243 (4) $[M]^+$, 124 (100) $[C_7H_7NF]^+$, 91 (14) $[C_7H_7]^+$.

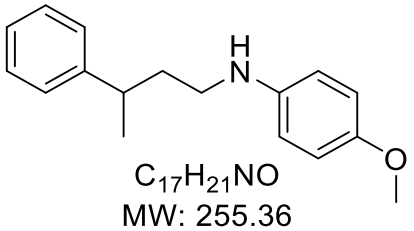
HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{16}H_{19}NF$) 244.1502 ($[M+H]^+$), found 244.1503.

**336a: 4-Methoxy-*N*-(2-methyl-2-phenylpropyl)aniline**

**336b: 4-Methoxy-*N*-(3-phenylbutyl)aniline**



$C_{17}H_{21}NO$
MW: 255.36
**336a**



$C_{17}H_{21}NO$
MW: 255.36
**336b**

General procedure P was used to synthesize **336a** from 4-methoxy-*N*-methylaniline (**26**, 2.00 mmol, 274 mg), α-methylstyrene (**19**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 50:1), **336a** was isolated as a yellow oil (1.42 mmol, 363 mg, 71 %). Prior to chromatography, the ratio **336a**/**336b** was determined to be 99:1.

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 1.41 (s, 6 H), 3.23 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 6.50 (d, $^3J_{H,H}$ = 9.9 Hz, 2 H), 6.74 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 2 H), 7.18-7.27 (m, 1 H), 7.30-7.44 (m, 4 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 27.5 ($CH_3$), 38.9 (C), 55.8 ($CH_3$), 56.9 ($CH_2$), 114.0 (CH), 114.8 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (CH), 128.5 (CH), 143.0 (C), 146.8 (C), 151.9 (C) ppm.

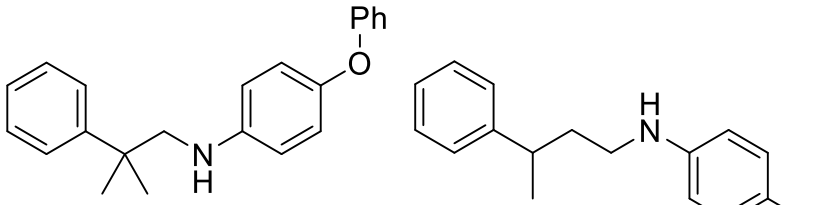
IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3400, 3030, 2962, 2831, 1601, 1514, 1479, 1293, 1235, 1179, 1037, 819, 764, 701 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 255 (8) $[M]^+$, 136 (100) $[C_8H_{10}NO]^+$, 91 (11) $[C_6H_5N]^+$.

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{17}H_{21}NONa$) 278.1521 ($[M+Na]^+$), found 278.1520.

**337a: 4-Phenoxy-*N*-(2-methyl-2-phenylpropyl)aniline**

**337b: 4-Phenoxy-*N*-(3-phenylbutyl)aniline**



$C_{22}H_{23}NO$
MW: 317.43
**337a**

$C_{22}H_{23}NO$
MW: 317.43
**337b**

General procedure P was used to synthesize **337a** from 4-phenoxy-*N*-methylaniline (**316**, 2.00 mmol, 399 mg), α-methylstyrene (**19**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 60:1), **337a** was isolated as a yellow solid (1.34 mmol, 424 mg, 67 %). Prior to chromatography, the ratio **337a**/**337b** was determined to be 99:1.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS, 25 °C): $\delta$ = 1.42 (s, 6 H), 3.26 (br. s, 3 H), 6.51 (br. d, $^3J_{H,H}$ = 8.8 Hz, 2 H), 6.85 (br. d, $^3J_{H,H}$ = 8.8 Hz, 2 H), 6.90 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H), 6.98 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 1 H), 7.21-7.27 (m, 3 H), 7.32-7.37 (m, 2 H), 7.40 (br. d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 27.4 ($CH_3$), 38.8 (C), 56.4 ($CH_2$), 113.7 (CH), 116.9 (CH), 121.2 (CH), 121.8 (CH), 126.0 (CH), 126.2 (CH), 128.5 (CH), 129.4 (CH), 145.4 (C), 146.6 (C), 147.3 (C), 159.1 (C) ppm.

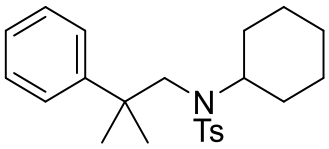
IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3412, 3053, 3034, 2965, 2924, 2854, 1613, 1517, 1489, 1233, 1163, 832, 752, 704, 692 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 317 (11) $[M]^+$, 198 (100) $[C_{13}H_{12}NO]^+$, 91 (24) $[C_7H_7]^+$.

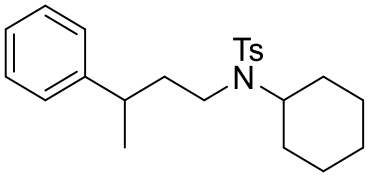
HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{22}H_{23}NONa$) 340.1677 ($[M+Na]^+$), found 340.1681.

**339a-Ts: *N*-Cyclohexyl-4-methyl-*N*-(2-methyl-2-phenylpropyl)benzene-sulfonamide**

**339b-Ts: *N*-Cyclohexyl-4-methyl-*N*-(3-phenylbutyl)benzenesulfonamide**




$C_{23}H_{31}NO_2S$
MW: 385.57
**339a-Ts**




$C_{23}H_{31}NO_2S$
MW: 385.57
**339b-Ts**

General procedure Q was used to synthesize **339a-Ts** from *N*-cyclohexylmethylamine (**232**, 2.00 mmol, 226 mg), α-methylstyrene (**19**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After tosylation and purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 80:1 → PE/EtOAc, 40:1 → PE/EtOAc, 20:1), **339a-Ts** was isolated as a colorless solid (0.28 mmol, 107 mg, 14 %). Prior to tosylation and chromatography, the ratio **339a-Ts**/**339b-Ts** was determined to be 99:1.

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.59-0.74 (m, 3 H), 1.12-1.35 (m, 7 H), 1.39 (s, 6 H), 2.41 (s, 3 H), 2.45-2.53 (m, 1 H), 3.44 (s, 2 H), 7.21 (br. t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.24-7.26 (m, 2 H), 7.32 (br. t, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 2 H), 7.35-7.40 (m, 2 H), 7.68 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 21.5 ($CH_3$), 25.1 ($CH_2$), 26.6 ($CH_2$), 27.3 ($CH_3$), 31.4 ($CH_2$), 39.0 (C), 59.4 ($CH_2$), 60.9 (CH), 126.1 (CH), 126.3 (CH), 127.3 (CH), 128.2 (CH), 129.4 (CH), 139.2 (C), 142.7 (C), 147.9 (C) ppm.

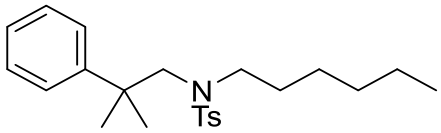
IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3029, 2940, 2859, 1601, 1494, 1371, 1161, 1045, 816, 761, 705 $cm^{-1}$.

MS (ESI+): *m*/*z* 408 ($[M+Na]^+$).

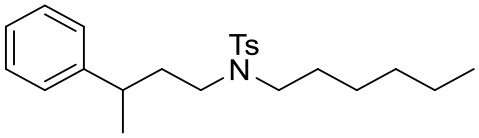
HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{23}H_{31}NO_2SNa$) 408.1973 ($[M+Na]^+$), found 408.1980.

**341a-Ts: *N*-Hexyl-4-methyl-*N*-(2-methyl-2-phenylpropyl)benzenesulfonamide**

**341b-Ts: *N*-Hexyl-4-methyl-*N*-(3-phenylbutyl)benzenesulfonamide**




$C_{23}H_{33}NO_2S$
MW: 387.58
**341a-Ts**




$C_{23}H_{33}NO_2S$
MW: 387.58
**341b-Ts**

General procedure Q was used to synthesize **341a-Ts** from *N*-hexylmethylamine (**236**, 2.00 mmol, 230 mg), α-methylstyrene (**19**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After tosylation and purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 80:1 → PE/EtOAc, 40:1 → PE/EtOAc, 20:1), a mixture of **341a-Ts** and tosylated *N*-hexylmethylamine (421 mg) was isolated as a colorless oil. According to $^1$H NMR spectroscopy, the mixture contained 380 mg of **341a-Ts** (0.98 mmol, 49%) and 41 mg of tosylated *N*-hexylmethylamine (0.15 mmol). Prior to tosylation and chromatography, the ratio **341a-Ts**/**341b-Ts** was determined to be 99:1.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.62 (pent, $^3J_{H,H}$ = 7.6 Hz, 2 H), 0.78 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 3 H), 0.85-0.95 (m, 3 H), 0.98-1.12 (m, 3 H), 1.41 (s, 6 H), 2.41 (s, 3 H), 2.47-2.54 (m, 2 H), 3.39 (s, 2 H), 7.19 (br. t, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 7.24-7.33 (m, 4 H), 7.37 (br. d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H), 7.65 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 13.9 ($CH_3$), 21.5 ($CH_3$), 22.4 ($CH_2$), 26.3 ($CH_2$), 27.1 ($CH_2$), 27.1 ($CH_3$), 31.1 ($CH_2$), 39.0 (C), 49.3 ($CH_2$), 59.7 ($CH_2$), 126.0 (CH), 126.1 (CH), 127.2 (CH), 128.2 (CH), 129.5 (CH), 137.3 (C), 142.9 (C), 147.4 (C) ppm.

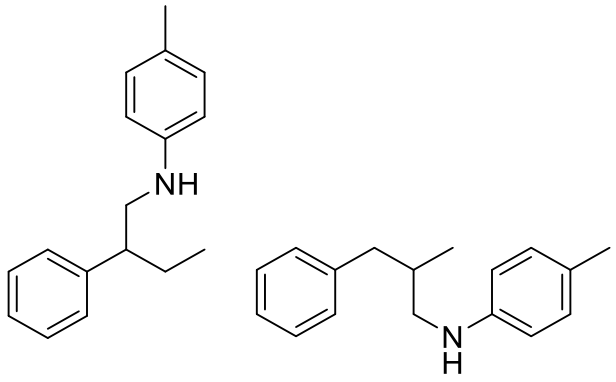
IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 2958, 2929, 2858, 1599, 1495, 1465, 1340, 1160, 1091, 815, 757, 702, 655 cm$^{-1}$.

MS (ESI+): *m*/*z* 410 ([M+Na]$^+$).

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{23}H_{33}NO_2SNa$) 410.2130 ([M+Na]$^+$), found 410.2123.

**342a: 4-Methyl-*N*-(2-phenylbutyl)aniline**

**342b: 4-Methyl-*N*-(2-methyl-3-phenylpropyl)aniline**




$C_{17}H_{21}N$
MW: 239.36
**342a**

$C_{17}H_{21}N$
MW: 239.36
**342b**

General procedure P was used to synthesize **342b** from 4-methyl-*N*-methylaniline (**213**, 2.00 mmol, 242 mg), *β*-methylstyrene (**293**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 95:1), **342b** was isolated as a yellow oil (0.63 mmol, 150 mg, 31 %). Prior to chromatography, the ratio **342a**/**342b** was determined to be 1:99.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.96 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 2.06 (oct, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3H), 2.49 (dd, $^2J_{H,H}$ = 13.5 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1 H), 2.74 (dd, $^2J_{H,H}$ = 13.4 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 1 H), 2.92 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.4 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 1 H), 3.06 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.4 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 1 H), 3.53 (br. s, 1H), 6.47 (br. d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H), 6.96 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2 H), 7.13-7.22 (m, 3 H), 7.28 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 2 H) ppm.

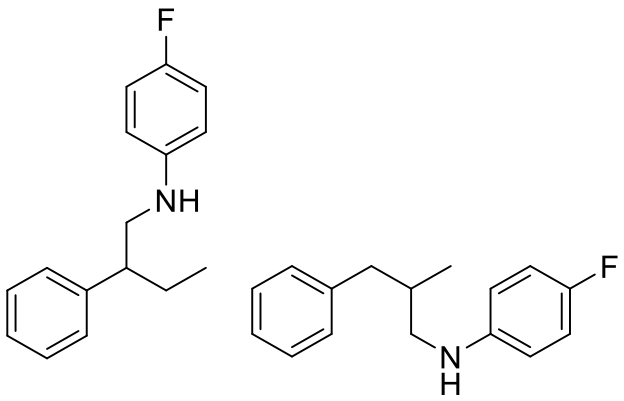
$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 18.1 ($CH_3$), 20.3 ($CH_3$), 35.0 (CH), 41.4 ($CH_2$), 50.2 ($CH_2$), 112.9 (CH), 125.9 (CH), 126.3 (C), 128.2 (CH), 129.1 (CH), 129.7 (CH), 140.6 (C), 146.1 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3416, 3025, 2955, 2920, 2867, 1619, 1521, 1454, 1378, 1318, 1302, 1256, 1182, 1126, 807, 741, 700 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 239 (16) $[M]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (24) $[C_7H_7]^+$.

**343a: 4-Fluoro-*N*-(2-phenylbutyl)aniline**

**343b: 4-Fluoro-*N*-(2-methyl-3-phenylpropyl)aniline**




$C_{16}H_{18}FN$
MW: 243.33
**343a**

$C_{16}H_{18}FN$
MW: 243.33
**343b**

General procedure P was used to synthesize **343b** from 4-fluoro-*N*-methylaniline (**216**, 2.00 mmol, 250 mg), *β*-methylstyrene (**293**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 80:1), **343b** was isolated as a red oil (1.30 mmol, 316 mg, 65 %). Prior to chromatography, the ratio **343a**/**343b** was determined to be 2:98.

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.97 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 2.05 (oct, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 2.51 (dd, $^2J_{H,H}$ = 13.5 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 1 H), 2.73 (dd, $^2J_{H,H}$ = 13.5 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 1 H), 2.90 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 1 H), 3.03 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.1 Hz, 1 H), 3.52 (br. s, 1 H), 6.38-6.50 (m, 2 H), 6.79-6.91 (m, 2 H), 7.11-7.37 (m, 5 H) ppm.

$^{13}$C NMR (75 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 18.1 ($CH_3$), 35.0 (CH), 41.4 ($CH_2$), 50.5 ($CH_2$), 113.4 (d, $^3J_{C,F}$ = 7.4 Hz, CH), 115.6 (d, $^2J_{C,F}$ = 22.2 Hz,

CH), 126.0 (CH), 128.3 (CH), 129.1 (CH), 140.4 (C), 144.7 (C), 155.6 (d, $^{1}J_{C,F}$ = 234.4 Hz, C) ppm.

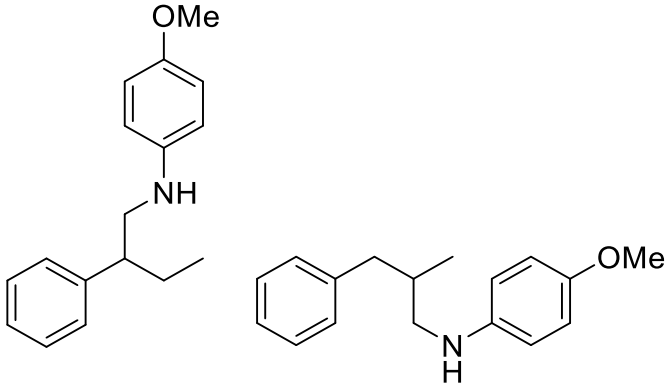
IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3422, 3061, 3027, 2958, 2925, 1612, 1511, 1454, 1319, 1256, 1221, 819, 741, 701 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 243 (2) $[M]^+$, 124 (100) $[C_7H_7NF]^+$, 91 (7) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{16}H_{19}FN$) 244.1502 ($[M+H]^+$), found 244.1496.

**344a: 4-Methoxy-*N*-(2-phenylbutyl)aniline**

**344b: 4-Methoxy-*N*-(2-methyl-3-phenylpropyl)aniline**




$C_{17}H_{21}NO$
MW: 255.36
**344a**

$C_{17}H_{21}NO$
MW: 255.36
**344b**

General procedure P was used to synthesize **344b** from 4-methoxy-*N*-methylaniline (**26**, 2.00 mmol, 274 mg), *β*-methylstyrene (**293**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/$Et_2O$, 90:1, Cer), **344b** was isolated as a yellow oil (0.88 mmol, 225 mg, 44 %). Prior to chromatography, the ratio **344a**/**344b** was determined to be 5:95.

$^{1}$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.96 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 2.00 (octet, $^{3}J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 2.49 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 13.4 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1 H), 2.75 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 13.4 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 1 H), 2.90 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 1 H), 3.04 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H),

6.51 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 2 H), 6.76 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 2 H), 7.06-7.23 (m, 4 H), 7.24-7.35 (m, 1 H) ppm.

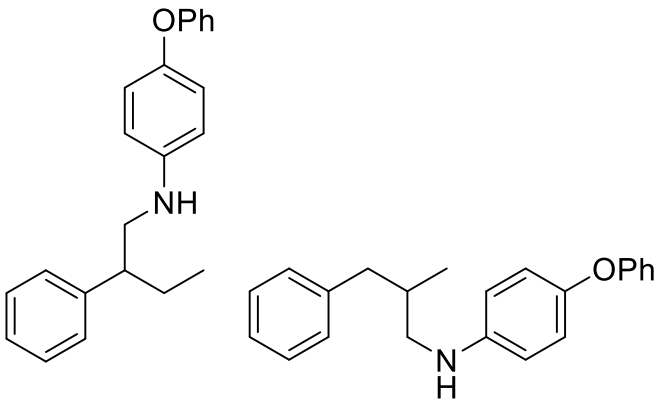
$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 18.1 ($CH_3$), 35.0 (CH), 41.4 ($CH_2$), 50.8 ($CH_2$), 55.8 ($CH_3$), 114.0 (CH), 114.9 (CH), 125.9 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (CH), 140.6 (C), 142.7 (C), 151.9 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): 1/$\lambda$ = 3412, 3054, 2964, 1602, 1506, 1431, 1388, 1366, 1320, 1255, 1214, 1179, 1117, 1031, 993, 867, 765, 748, 700 cm$^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 255 (15) $[M]^+$, 136 (100) $[C_8H_{10}NO]^+$, 91 (22) $[C_7H_7]^+$.

**345a: 4-Phenoxy-*N*-(2-phenylbutyl)aniline**

**345b: 4-Phenoxy-*N*-(2-methyl-3-phenylpropyl)aniline**




$C_{22}H_{23}NO$
MW: 317.43
**345a**

$C_{22}H_{23}NO$
MW: 317.43
**345b**

General procedure P was used to synthesize **345b** from 4-phenoxy-*N*-methylaniline (**316**, 2.00 mmol, 399 mg), *β*-methylstyrene (**293**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 80:1 → PE/EtOAc, 20:1), **345b** was isolated as a dark yellow solid (0.28 mmol, 88 mg, 14 %). Prior to chromatography, the ratio **345a**/**345b** was determined to be 1:99.

$^{1}$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.99 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 2.08 (oct, $^{3}J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 2.52 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 13.5 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 1 H), 2.75 (dd,

$^{2}J_{H,H}$ = 13.5 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 1 H), 2.94 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1 H), 3.08 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 12.3 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 1 H), 3.58 (br. s, 1 H), 6.54 (br. d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 2 H), 6.87 (br. d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.8 Hz, 2 H), 6.92 (br. d, $^{3}J_{H,H}$ =7.7 Hz, 2 H), 6.99 (br. t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 1 H), 7.14-7.23 (m, 3 H), 7.24-7.31 (m, 4 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 18.1 ($CH_3$), 35.1 (CH), 41.4 ($CH_2$), 50.5 ($CH_2$), 113.7 (CH), 117.1 (CH), 121.2 (CH), 121.9 (CH), 126.0 (CH), 128.3 (CH), 129.1 (CH), 129.5 (CH), 140.5 (C), 145.1 (C), 147.4 (C), 159.2 (C) ppm.

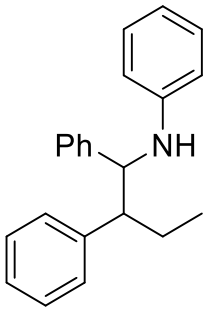
IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3026, 2957, 2925, 2870, 1613, 1589, 1512, 1488, 1232, 869, 832, 745, 700, 692 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* (%) = 317 (7) $[M]^+$, 198 (100) $[C_{13}H_{12}NO]^+$, 91 (16) $[C_7H_7]^+$.

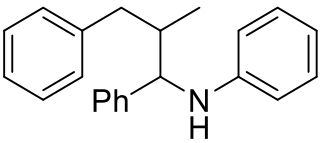
HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{22}H_{24}NO$) 318.1858 ($[M+H]^+$), found 318.1854.

**346a: *N*-(1,2-Diphenylbutyl)aniline**

**346b: *N*-(2-Methyl-1,3-diphenylpropyl)aniline**




$C_{22}H_{23}N$
MW: 301.43
**346a**




$C_{22}H_{23}N$
MW: 301.43
**346b**

General procedure P was used to synthesize **346b** from *N*-phenylbenzylamine (**220**, 2.00 mmol, 367 mg), *β*-methylstyrene (**293**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 90:1, Cer), a mixture of two diastereomers of **346b** was

isolated as a yellow oil (0.36 mmol, 107 mg, 18 %). Prior to chromatography, the ratio **346a**/**346b** was determined to be 1:99 and the ratio of the two diastereomers was determined by $^{1}$H NMR analysis to be 61:39.

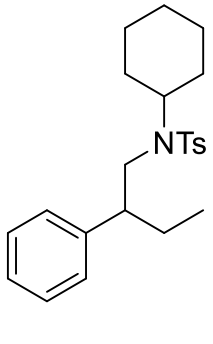
$^{1}$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C, mixture of diastereomers) signals of the major diastereomer: $\delta$ = 0.75 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3 H), 2.05-2.23 (m, 1 H), 2.27-2.38 (m, 1 H), 2.86 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 13.4 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 4.1 Hz, 1 H), 4.08 (br. s, 1 H), 4.19 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 1 H), 6.37-6.46 (m, 2 H), 6.55 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 6.83-7.33 (m, 12 H) ppm; signals of the minor diastereomer: $\delta$ = 0.81 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 3 H), 2.05-2.23 (m, 1 H), 2.38-2.49 (m, 1 H), 2.75 (dd, $^{2}J_{H,H}$ = 13.4 Hz, $^{3}J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 1 H), 4.08 (br. s, 1 H), 4.26 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 4.3 Hz, 1 H), 6.37-6.46 (m, 2 H), 6.55 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 6.83-7.33 (m, 12 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of diastereomers) signals of the major diastereomer: $\delta$ = 16.4 ($CH_3$), 39.4 ($CH_2$), 41.8 (CH), 62.7 (CH), 113.3 (CH), 117.1 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 127.3 (CH), 128.3 (CH), 129.1 (CH), 129.1 (CH), 140.5 (C), 141.9 (C), 147.4 (C) ppm; signals of the minor diastereomer: $\delta$ = 14.4 ($CH_3$), 40.6 ($CH_2$), 42.4 (CH), 60.3 (CH), 113.3 (CH), 117.1 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 127.3 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 129.1 (CH), 140.6 (C), 142.6 (C), 147.4 (C) ppm.

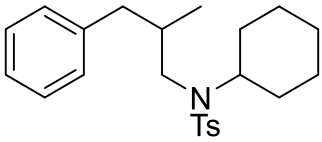
GC/MS (mixture of diastereomers): *m*/*z* (%) = 301 (2) $[M]^+$, 182 (7) $[C_{13}H_{12}N]^+$, 119 (100) $[C_9H_{11}]^+$, 77 (8) $[C_6H_5]^+$.

**348a-Ts: *N*-Cyclohexyl-4-methyl-*N*-(2-phenylbutyl)benzenesulfonamide**

**348b-Ts: *N*-Cyclohexyl-4-methyl-*N*-(2-methyl-3-phenylpropyl)benzene-sulfonamide**




$C_{23}H_{31}NO_2S$
MW: 385.57
**348a-Ts**




$C_{23}H_{31}NO_2S$
MW: 385.57
**348b-Ts**

General procedure Q was used to synthesize **348b-Ts** from *N*-cyclohexylmethylamine (**232**, 2.00 mmol, 226 mg), *β*-methylstyrene (**293**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After tosylation and purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 80:1 → PE/EtOAc, 40:1 → PE/EtOAc, 20:1), **348b-Ts** was isolated as a colorless solid (0.76 mmol, 294 mg, 38 %). Prior to tosylation and chromatography, the ratio **348a-Ts**/**348b-Ts** was determined to be 1:99.

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, 25 °C): $\delta$ = 0.90 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 3 H), 1.12-1.38 (m, 5 H), 1.49-1.77 (m, 5 H), 2.11-2.36 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.82 (dd, $^2J_{H,H}$ = 13.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 5.0 Hz, 1 H), 2.97 (dd, $^2J_{H,H}$ = 14.4 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 1 H), 3.06 (dd, $^2J_{H,H}$ = 14.4 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 1 H), 3.53-3.66 (m, 1 H), 7.10-7.35 (m, 7 H), 7.64 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 17.5 ($CH_3$), 21.4 ($CH_3$), 25.4 ($CH_2$), 26.2 ($CH_2$), 26.2 ($CH_2$), 31.8 ($CH_2$), 31.9 ($CH_2$), 35.8 (CH), 41.0 ($CH_2$), 50.2 ($CH_2$), 58.5 (CH), 125.8 (CH), 126.9 (CH), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 129.5 (CH), 138.0 (C), 140.8 (C), 142.7 (C) ppm.

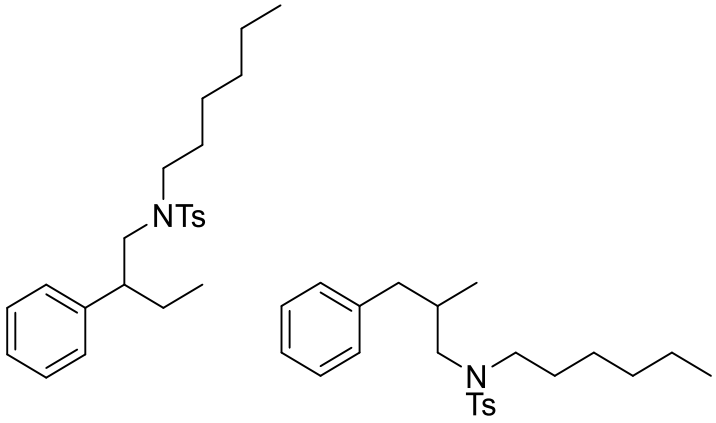
IR (neat, KBr): 1/$\lambda$ = 3027, 2935, 2856, 1599, 1453, 1334, 1155, 1090, 1005, 988, 849, 814, 742, 702, 661 $cm^{-1}$.

MS (ESI+): *m*/*z* 408 ([M+Na]$^+$).

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{23}H_{31}NO_2NaS$) 408.1973 ([M+Na]$^+$), found 408.1967.

**349a-Ts: *N*-Hexyl-4-methyl-*N*-(2-phenylbutyl)benzenesulfonamide**

**349b-Ts: *N*-Hexyl-4-methyl-*N*-(2-methyl-3-phenylpropyl)benzenesulfonamide**




$C_{23}H_{33}NO_2S$
MW: 387.58
**349a-Ts**

$C_{23}H_{33}NO_2S$
MW: 387.58
**349b-Ts**

General procedure Q was used to synthesize **349b-Ts** from *N*-hexylmethylamine (**236**, 2.00 mmol, 230 mg), *β*-methylstyrene (**293**, 3.00 mmol, 355 mg) and catalyst (**X**, 0.20 mmol, 109 mg, 10 mol%). The reaction was performed at 180 °C for 96 h. After tosylation and purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 80:1 → PE/EtOAc, 40:1 → PE/EtOAc, 20:1), **349b-Ts** was isolated as a colorless oil (0.83 mmol, 322 mg, 41 %). Prior to tosylation and chromatography, the ratio **349a-Ts**/**349b-Ts** was determined to be 1:99.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS, 25 °C): *δ* = 0.87 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 0.89 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 3 H), 1.15-1.30 (m, 6 H), 1.40-1.51 (m, 2 H), 2.01-2.12 (m, 1 H), 2.34 (dd, $^2J_{H,H}$ = 13.6 Hz, $^3J_{H,H}$ = 8.8 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.77 (dd, $^2J_{H,H}$ = 13.6 Hz, $^3J_{H,H}$ = 5.7 Hz, 1 H), 2.92 (dd, $^2J_{H,H}$ = 13.7 Hz, $^3J_{H,H}$

= 8.0 Hz, 1 H), 2.96-3.12 (m, 3 H), 7.13 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2 H), 7.19 (t, $^{3}J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 1 H), 7.25-7.30 (m, 4 H), 7.64 (d, $^{3}J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta$ = 14.0 ($CH_3$), 17.5 ($CH_3$), 21.5 ($CH_3$), 22.5 ($CH_2$), 26.5 ($CH_2$), 28.4 ($CH_2$), 31.3 ($CH_2$), 34.3 (CH), 40.9 ($CH_2$), 49.2 ($CH_2$), 54.6 ($CH_2$), 125.9 (CH), 127.2 (CH), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 129.5 (CH), 136.7 (C), 140.4 (C), 142.9 (C) ppm.

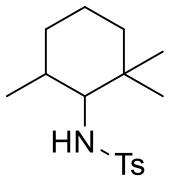
IR (neat, NaCl): $1/\lambda$ = 3027, 2928, 2870, 1599, 1495, 1455, 1340, 1161, 1191, 981, 815, 741, 701, 655 $cm^{-1}$.

MS (ESI+): *m*/*z* 410 ($[M+Na]^+$).

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{23}H_{33}NO_2SNa$) 410.2130 ($[M+Na]^+$), found 410.2126.

### 8.8.7 Intramolecular Hydroaminoalkylation of Primary Aminoalkenes

**41-Ts: 4-Methyl-*N*-(2,2,6-trimethylcyclohexyl)benzenesulfonamide**




$C_{16}H_{25}NO_2S$
MW: 295.44
**41-Ts**

General procedure R was used to synthesize **41-Ts** from **39** (2.00 mmol, 283 mg) and $Ti(NMe_2)_4$ (0.20 mmol, 45 mg, 10 mol%). After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/$Et_2O$, 10:1), the *trans*-diastereomer of **41-Ts** was obtained as colorless solid (0.06 mmol, 19 mg, 13 %). Prior to tosylation and chromatography, the *cis*/*trans*-ratio of **41** was determined to be 26:74.

$^1$H NMR (500 MHz, TMS, 25 °C) *trans*-**41-Ts**: $\delta$ = 0.62 (s, 3 H), 0.67 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 3 H), 0.70 (s, 3 H), 0.87-0.97 (m, 1 H), 1.03-1.40 (m, 4 H), 1.58-1.69 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.71 (t, $^3J_{H,H}$ = 9.8 Hz, 1 H), 4.31 (d, $^3J_{H,H}$ = 9.6 Hz, 1 H), 7.18 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H), 7.67 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm.

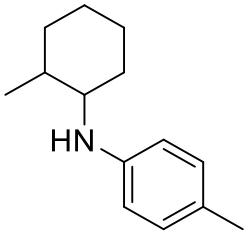
$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) *trans*-**41-Ts**: $\delta$ = 19.3 ($CH_3$), 20.1 ($CH_3$), 21.3 ($CH_2$), 21.4 ($CH_3$), 30.4 ($CH_3$), 34.5 (CH), 35.3 ($CH_2$), 35.8 (C), 40.5 ($CH_2$), 67.5 (CH), 126.8 (CH), 129.3 (CH), 139.5 (C), 142.6 (C) ppm.

IR (neat, KBr) *trans*-**41-Ts**: 1/$\lambda$ = 3293, 2950, 2922, 2839, 1450, 1425, 1323, 1310, 1157, 1088, 1067, 1053, 915, 814, 597 cm$^{-1}$.

GC/MS *trans*-**41-Ts**: *m*/*z* (%) = 295 (18) $[M]^+$, 155 (84) $[C_7H_7O_2S]^+$, 140 (100) $[C_9H_{18}N]^+$.

### 8.8.8 Intramolecular Hydroaminoalkylation of Secondary Aminoalkenes

**376: 4-Methyl-*N*-(2-methylcyclohexyl)aniline**




$C_{14}H_{21}N$
MW: 203.33
**376**

General procedure S was used to synthesize **376** from **182** (2.00 mmol, 407 mg) and complex **II** (0.10 mmol, 35 mg, 5 mol%) as catalyst. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 40:1), a mixture of two diastereomers of **376** was isolated as a yellow oil (1.94 mmol, 395 mg, 97 %). Prior to chromatography, the *trans*/*cis* ratio was determined to be 54:46.

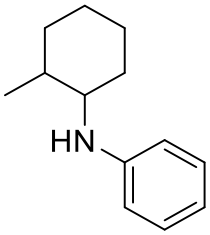
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS, 25 °C, mixture of diastereomers) important signals of the major diastereoisomer *trans*-**376**: $\delta$ = 1.00 (d, $^3J$ = 6.5 Hz, 3 H), 2.10-2.17 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.82 (td, $^3J_{H,H}$ = 10.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 3.6 Hz, 1 H), 3.34 (br. s, 1 H), 6.49 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2 H), 6.92-6.99 (m, 2 H) ppm; important signals of the minor diastereoisomer *cis*-**376**: $\delta$ = 0.91 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 1.95-2.04 (m, 1 H), 3.34 (br. s, 1 H), 3.43-3.48 (m, 1 H), 6.53 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2 H), 6.92-6.99 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of diastereomers) major diastereoisomer *trans*-**376**: $\delta$ = 19.6 ($CH_3$), 20.3 ($CH_3$), 25.6 ($CH_2$), 25.9 ($CH_2$), 33.6 ($CH_2$), 34.8 ($CH_2$), 39.2 (CH), 58.4 (CH), 113.0 (CH), 125.6 (C), 129.7 (CH), 146.0 (C) ppm; minor diastereoisomer *cis*-**376**: $\delta$ = 15.4 ($CH_3$), 20.3 ($CH_3$), 22.9 ($CH_2$), 23.0 ($CH_2$), 28.6 ($CH_2$), 30.4 ($CH_2$), 33.1 (CH), 53.4 (CH), 113.3 (CH), 125.7 (C), 129.7 (CH), 145.4 (C) ppm.

IR (neat, NaCl, mixture of diastereomers): 1/$\lambda$ = 3406, 3016, 2924, 2853, 1619, 1519, 1448, 1303, 1257, 1125, 806 $cm^{-1}$.

GC/MS (major diastereoisomer, *trans*-**376**): *m*/*z* (%) = 203 (8) $[M]^+$, 146 (100) $[C_{10}H_{12}N]^+$, 120 (15) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (31) $[C_7H_7]^+$.

**13: *N*-(2-Methylcyclohexyl)aniline**



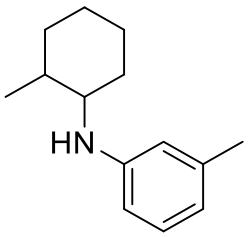

$C_{13}H_{19}N$
MW: 189.30
**13**

General procedure S was used to synthesize **13** from **12** (2.00 mmol, 407 mg) and complex **II** (0.10 mmol, 35 mg, 5 mol%) as catalyst. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 30:1), a mixture of two diastereomers of **13** was isolated as a yellow oil (1.89 mmol, 358 mg, 95 %). Prior to chromatography, the *trans*/*cis* ratio was determined to be 54:46.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS, 25 °C, mixture of diastereomers) important signals of the major diastereoisomer *trans*-**13**: $\delta$ = 1.04 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 3 H), 2.14-2.21 (m, 1 H), 2.91 (td, $^3J_{H,H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 3.8 Hz, 1 H), 3.48 (br. s, 1 H), 6.58-6.70 (m, 3 H), 7.14-7.21 (m, 2 H) ppm; important signals of the minor diastereoisomer *cis*-**13**: $\delta$ = 0.94 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 1.99-2.08 (m, 1 H), 3.48 (br. s, 1 H), 3.51-3.57 (m, 1 H), 6.58-6.70 (m, 3 H), 7.17-7.21 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of diastereomers) major diastereoisomer *trans*-**13**: $\delta$ = 19.6 ($CH_3$), 25.5 ($CH_2$), 25.9 ($CH_2$), 33.5 ($CH_2$), 34.8 ($CH_2$), 39.2 (CH), 58.0 (CH), 112.8 (CH), 116.4 (CH), 129.2 (CH), 148.2 (C) ppm; minor diastereoisomer *cis*-**376**: $\delta$ = 15.5 ($CH_3$), 22.8 ($CH_2$), 23.0 ($CH_2$), 28.7 ($CH_2$), 30.3 ($CH_2$), 33.1 (CH), 53.1 (CH), 113.1 (CH), 116.5 (C), 129.2 (CH), 147.7 (C) ppm.

**378: 3-Methyl-*N*-(2-methylcyclohexyl)aniline**




$C_{14}H_{21}N$
MW: 203.33
**378**

General procedure S was used to synthesize **378** from **183** (2.00 mmol, 407 mg) and complex **II** (0.20 mmol, 70 mg, 10 mol%) as catalyst. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 50:1), a mixture of two diastereomers of **378** was isolated as a yellow oil (1.88 mmol, 381 mg, 94 %). Prior to chromatography, the *trans*/*cis* ratio was determined to be 56:44.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS, 25 °C, mixture of diastereomers) important signals of the major diastereoisomer *trans*-**378**: $\delta$ = 1.00 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 3 H), 2.10-2.17 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.86 (td, $^3J_{H,H}$ = 10.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 3.6 Hz, 1 H), 3.46 (br. s, 1H), 6.27-6.50 (m, 3 H), 6.92-7.07 (m, 1 H) ppm; important signals of the minor diastereoisomer *cis*-**378**: $\delta$ = 0.91 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 3 H), 1.93-2.05 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 3.46 (br. s, 1 H), 3.45-3.53 (m, 1 H), 6.27-6.50 (m, 3 H), 6.92-7.07 (m, 1 H) ppm.

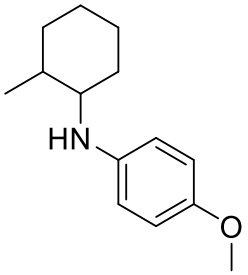
$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of two diastereomers) major diastereoisomer *trans*-**378**: $\delta$ = 19.6 ($CH_3$), 21.6 ($CH_3$), 25.5 ($CH_2$), 25.9 ($CH_2$), 33.5 ($CH_2$), 34.8 ($CH_2$), 39.1 (CH), 58.0 (CH), 109.9 (CH), 113.6 (CH), 117.4 (CH), 129.1 (CH), 138.9 (C), 148.1 (C) ppm; minor diastereoisomer *cis*-**378**: $\delta$ = 15.6 ($CH_3$), 21.6 ($CH_3$), 22.8 ($CH_2$), 23.0 ($CH_2$), 28.7 ($CH_2$), 30.3 ($CH_2$), 33.1 (CH), 53.1 (CH), 110.2 (CH), 113.9 (CH), 117.6 (CH), 138.9 (C), 148.1 (C) ppm.

IR (neat, NaCl, mixture of diastereomers): 1/$\lambda$ = 3402, 3042, 2924, 2853, 1603, 1510, 1489, 1447, 1325, 1263, 1178, 1116, 991, 842, 766, 692 $cm^{-1}$.

GC/MS (major diastereoisomer, *trans*-**378**): *m*/*z* (%) = 203 (32) $[M]^+$, 146 (100) $[C_{10}H_{12}N]^+$, 120 (26) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (23) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (ESI+): *m*/*z* calcd. for ($C_{14}H_{22}N$) 204.1752 ([M+H]$^+$), found 204.1755.

**377: 4-Methoxy-*N*-(2-methylcyclohexyl)aniline**



$C_{14}H_{21}NO$
MW: 219.33
**377**

General procedure S was used to synthesize **377** from **185** (2.00 mmol, 439 mg) and complex **II** (0.20 mmol, 70 mg, 10 mol%) as catalyst. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 30:1), a mixture of two diastereomers of **377** was isolated as a yellow oil (1.62 mmol, 355 mg, 81 %). Prior to chromatography, the *trans*/*cis* ratio was determined to be 27:73.

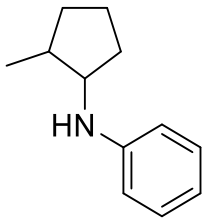
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS, 25 °C, mixture of diastereomers) important signals of the major diastereoisomer *cis*-**377**: $\delta$ = 0.91 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 1.96-2.04 (m, 1 H), 3.37-3.42 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 6.57 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 2 H), 6.72-6.78 (m, 2 H) ppm; important signals of the minor diastereoisomer *trans*-**377**: $\delta$ = 1.01 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 3 H), 2.09-2.18 (m, 1 H), 2.76 (td, $^3J_{H,H}$ = 10.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 3.8 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 6.54 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 2 H), 6.72-6.78 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of diastereomers) major diastereoisomer *cis*-**377**: $\delta$ = 15.2 ($CH_3$), 22.9 ($CH_2$), 23.0 ($CH_2$), 28.6 ($CH_2$), 30.5 ($CH_2$), 33.0 (CH), 54.3 (CH), 55.8 ($CH_3$), 114.6 (CH), 114.9 (CH), 142.0 (C), 151.6 (C) ppm; minor diastereoisomer *trans*-**377**: $\delta$ = 19.7 ($CH_3$), 25.6 ($CH_2$), 25.9 ($CH_2$), 33.6 ($CH_2$), 34.8 ($CH_2$), 39.2 (CH), 55.9 ($CH_3$), 59.3 (CH), 114.3 (CH), 114.9 (CH), 142.5 (C), 151.5 (C) ppm.

IR (neat, NaCl, mixture of two diastereomers): 1/$\lambda$ = 3399, 2926, 2853, 1617, 1513, 1462, 1379, 1241, 1179, 818, 752 cm$^{-1}$.

GC/MS (major diastereoisomer, *cis*-**377**): *m*/*z* (%) = 219 (6) $[M]^+$, 162 (19) $[C_{10}H_{12}NO]^+$, 149 (100) $[C_{10}H_{15}N]^+$, 108 (24) $[C_7H_8N]^+$, 91 (23) $[C_7H_7]^+$.

**379: *N*-(2-methylcyclopentyl)aniline**




$C_{12}H_{17}N$
MW: 175.28
**379**

General procedure S was used to synthesize **379** from **189** (2.00 mmol, 351 mg) and complex **II** (0.20 mmol, 70 mg, 10 mol%) as catalyst. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/$Et_2O$, 40:1), a mixture of two diastereomers of **379** was isolated as a yellow oil (1.46 mmol, 256 mg, 73 %). Prior to chromatography, the *trans*/*cis* ratio was determined to be 37:63.

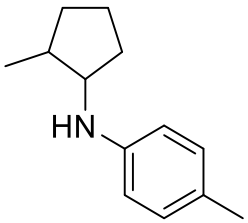
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS, 25 °C, mixture of diastereomers) important signals of the major diastereoisomer *cis*-**379**: $\delta$ = 0.92 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H), 2.31 (sept, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 1 H), 3.60 (br. s, 1 H), 3.76 (q, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 1 H), 6.59-6.66 (m, 2 H), 6.66-6.72 (m, 1 H), 7.15-7.22 (m, 2 H) ppm; important signals of the minor diastereoisomer *trans*-**379**: $\delta$ = 1.10 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 2.13-2.23 (m, 1 H), 3.30 (q, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 3.60 (br. s, 1 H), 6.59-6.66 (m, 2 H), 6.66-6.72 (m, 1 H), 7.15-7.22 (m, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of diastereomers) major diastereoisomer *cis*-**379**: $\delta$ = 14.3 ($CH_3$), 21.2 ($CH_2$), 31.5 ($CH_2$), 31.9 ($CH_2$), 35.7 (CH), 57.2 (CH), 112.9 (CH), 116.6 (CH), 129.1 (CH), 148.1 (C) ppm; minor diastereoisomer *trans*-**379**: $\delta$ = 18.9 ($CH_3$), 22.5 ($CH_2$), 32.6 ($CH_2$), 32.8 ($CH_2$), 41.7 (CH), 61.6 (CH), 113.0 (CH), 116.7 (CH), 129.1 (CH), 148.3 (C) ppm.

IR (neat, NaCl, mixture of two diastereomers): 1/$\lambda$ = 3408, 3083, 3052, 3019, 2953, 2867, 1601, 1504, 1456, 1318, 1253, 1180, 866, 747, 692 $cm^{-1}$.

GC/MS (major diastereoisomer, *cis*-**379**): *m*/*z* (%) = 175 (6) $[M]^+$, 132 (100) $[C_9H_{10}N]^+$, 77 (12) $[C_6H_5]^+$.

**380: 4-Methyl-*N*-(2-methylcyclopentyl)aniline**




$C_{13}H_{19}N$
MW: 189.30
**380**

General procedure S was used to synthesize **380** from **188** (2.00 mmol, 379 mg) and complex **II** (0.20 mmol, 70 mg, 10 mol%) as catalyst. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/$Et_2O$, 10:1), a mixture of two diastereomers of **380** was isolated as a pale yellow oil (1.68 mmol, 318 mg, 84 %). Prior to chromatography, the *trans*/*cis* ratio was determined to be 34:66.

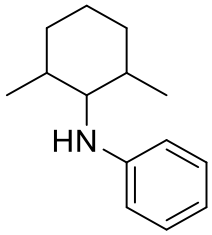
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS, 25 °C, mixture of diastereomers) important signals of the major diastereoisomer *cis*-**380**: $\delta$ = 0.90 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.27-2.33 (m, 1 H), 3.73 (q, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 6.52-6.59 (m, 2 H), 6.99 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm; important signals of the minor diastereoisomer *trans*-**380**: $\delta$ = 1.09 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 2.10-2.20 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 3.27 (q, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 1 H), 6.52-6.59 (m, 2 H), 6.99 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of diastereomers) major diastereoisomer *cis*-**380**: $\delta$ = 14.3 ($CH_3$), 20.3 ($CH_3$), 21.1 ($CH_2$), 31.4 ($CH_2$), 31.9 ($CH_2$), 35.7 (CH), 57.5 (CH), 113.1 (CH), 125.8 (C), 129.6 (CH), 145.9 (C) ppm; minor diastereoisomer *trans*-**380**: $\delta$ = 18.9 ($CH_3$), 20.3 ($CH_3$), 22.5 ($CH_2$), 32.6 ($CH_2$), 32.8 ($CH_2$), 41.6 (CH), 62.0 (CH), 113.4 (CH), 126.1 (C), 129.6 (CH), 145.9 (C) ppm.

IR (neat, NaCl, mixture of two diastereomers): $1/\lambda$ = 3408, 2955, 2868, 2732, 2361, 1861, 1619, 1583, 1519, 1455, 1405, 1377, 1302, 1250, 1183, 806 $cm^{-1}$.

GC/MS (major diastereoisomer, *cis*-**380**): *m*/*z* (%) = 189 (9) $[M]^+$, 146 (100) $[C_{10}H_{12}N]^+$, 77 (16) $[C_6H_5]^+$.

**381: *N*-(2,6-Dimethylcyclohexyl)aniline**




$C_{14}H_{21}N$
MW: 203.33
**381**

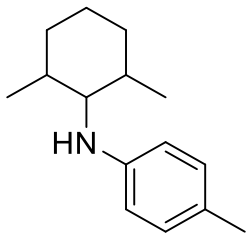
General procedure S was used to synthesize **381** from **189** (2.00 mmol, 407 mg) and complex **II** (0.20 mmol, 70 mg, 10 mol%) as catalyst. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/$Et_2O$, 50:1), a mixture of two diastereomers (According to $^1H$ NMR: **a**/**c** = 33:67) of **381** was isolated as a pale yellow oil (0.32 mmol, 65 mg, 16 %).

$^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of diastereomers) important signals of major diastereoisomer **381c**: $\delta$ = 0.95 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 6 H), 1.04-1.17 (m, 2 H), 1.24-1.39 (m, 2 H), 1.41-1.59 (m, 2 H), 1.62-1.82 (m, 2 H), 2.54 (t, $^3J_{H,H}$ = 10.1 Hz, 1 H), 3.26-3.60 (m, 1 H), 6.53-6.68 (m, 3 H), 7.07-7.19 (m, 2 H) ppm; important signal of minor diastereoisomer **381a**: $\delta$ = 3.09 (dd, $^3J_{H,H}$ = 8.6 Hz, $^3J_{H,H}$ = 4.3 Hz, 1 H) ppm; traces of one further isomer could be detected in $^1H$ NMR.

$^{13}C$ NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of diastereomers) important signals of major diastereoisomer **381c**: $\delta$ = 19.3 ($CH_3$), 20.0 ($CH_3$), 25.7 ($CH_2$), 28.6 ($CH_2$), 29.9 (CH), 35.1 ($CH_2$), 41.0 (CH), 64.6 (CH), 112.3 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH) ppm.

GC/MS (mixture of diastereomers): *m*/*z* (%) = 203 (37) $[M]^+$, 111 (24) $[C_8H_{15}]^+$, 92 (100) $[C_6H_6N]^+$.

**382: *N*-(2,6-Dimethylcyclohexyl)-4-methylaniline**




$C_{15}H_{23}N$
MW: 217.36
**382**

General procedure S was used to synthesize **382** from **190** (2.00 mmol, 435 mg) and complex **II** (0.20 mmol, 70 mg, 10 mol%) as catalyst. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/$Et_2O$, 50:1), a mixture of two diastereomers (According to $^1H$ NMR: **a**/**c** = 49:51) of **382** was isolated as a pale yellow oil (1.26 mmol, 273 mg, 63 %).

$^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS, mixture of diastereomers) major diastereoisomer **382c**: $\delta$ = 0.85-0.89 (m, 3 H), 0.98 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 3 H), 1.03-1.15 (m, 2 H), 1.22-1.35 (m, 2 H), 1.39-1.56 (m, 2 H), 1.61-1.80 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 3.04 (dd, $^3J_{H,H}$ = 8.6 Hz, $^3J_{H,H}$ = 4.3 Hz, 1 H), 6.50 (t, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H), 6.94 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H) ppm; minor diastereoisomer **382a**: $\delta$ = 0.94 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 6 H), 1.03-1.15 (m, 2 H), 1.22-1.35 (m, 2 H), 1.39-1.56 (m, 2 H), 1.61-1.80 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.48 (t, $^3J_{H,H}$ = 10.1 Hz, 1 H), 3.29 (br. s, 1 H), 6.50 (t, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H), 6.92 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H) ppm.

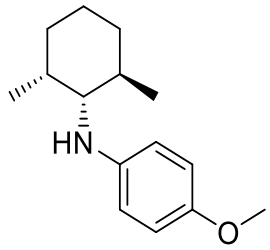
$^{13}C$ NMR (125 MHz, $CDCl_3$, mixture of diastereomers) major diastereoisomer **382c**: $\delta$ = 13.7 ($CH_3$), 19.4 ($CH_3$), 20.0 ($CH_2$), 20.3 ($CH_3$), 29.9 (CH), 31.3 ($CH_2$), 31.8 (CH), 33.3 ($CH_2$), 37.6 (CH), 60.1 (CH), 113.1 (CH), 124.5 (C), 129.7 (CH), 145.9 (C) ppm; minor diastereoisomer **382a**: $\delta$ = 19.9 ($CH_3$), 20.3 ($CH_3$), 25.7 ($CH_2$), 28.6 ($CH_2$), 29.9 (CH), 35.2 ($CH_2$), 41.1 (CH), 64.9 (CH), 112.2 (CH), 124.8 (C), 129.7 (CH), 147.9 (C) ppm; traces of further isomers could be detected in $^1H$ and $^{13}C$ NMR.

IR (neat, NaCl, mixture of diastereomers): $1/\lambda$ = 3398, 3021, 2922, 2867, 1618, 1519, 1457, 1301, 1257, 1182, 805 $cm^{-1}$.

GC/MS (mixture of diastereomers): *m*/*z* = 217 (4) $[M]^+$, 160 (17) $[C_{11}H_{14}N]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (11) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (ESI+, mixture of diastereomers) *m*/*z* calcd. for $C_{15}H_{24}N$ 218.1909 ($[M+H]^+$), found 218.1902.

**383a: *N*-(2,6-Dimethylcyclohexyl)-4-methoxyaniline**




$C_{15}H_{23}NO$
MW: 233.35
**383a**

General procedure S was used to synthesize **383a** from **191** (2.00 mmol, 468 mg) and complex **II** (0.20 mmol, 70 mg, 10 mol%) as catalyst. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/$Et_2O$, 60:1), **383a** (0.88 mmol, 206 mg, 44 %) was isolated as a red-yellow oil.

$^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) $\delta$ = 0.87 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 3 H), 0.99 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 3 H), 1.06-1.17 (m, 1 H), 1.40-1.54 (m, 4 H), 1.60-1.77 (m, 2 H), 2.14-2.23 (m, 1 H), 2.94-3.03 (m, 1 H), 3.27 (br. s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 6.54 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 2 H), 6.75 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 2 H) ppm.

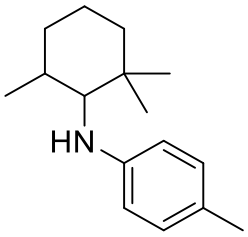
$^{13}C$ NMR (125 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ = 13.6 ($CH_3$), 19.3 ($CH_3$), 20.0 ($CH_2$), 29.8 (CH), 31.3 ($CH_2$), 31.8 (CH), 33.3 ($CH_2$), 55.9 ($CH_3$), 60.8 (CH), 114.3 (CH), 115.0 (CH), 142.3 (C), 151.3 (C) ppm.

IR (neat, NaCl): $1/\lambda$ = 3408, 2924, 1617, 1511, 1458, 1379, 1233, 1179, 1040, 818, 751 $cm^{-1}$.

GC/MS: *m*/*z* = 233 (3) $[M]^+$, 176 (16) $[C_{11}H_{14}NO]^+$, 136 (100) $[C_8H_{10}NO]^+$, 108 (24) $[C_7H_8O]^+$, 77 (9) $[C_6H_5]^+$.

HRMS (ESI+) *m*/*z* calcd. for $C_{15}H_{24}NO$ 234.1858 ($[M+H]^+$), found 234.1853.

**384: 4-Methyl-*N*-(2,2,6-trimethylcyclohexyl)aniline**




$C_{16}H_{25}N$
MW: 231.38
**384**

General procedure S was used to synthesize **384** from **193** (2.00 mmol, 463 mg) and complex **II** (0.20 mmol, 70 mg, 10 mol%) as catalyst. After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 100:1), three fractions of the diastereoisomers of **384** (0.30 mmol, 70 mg, 15 %) were isolated as pale yellow oils. Fraction 1 contained the pure *cis*-diastereoisomer (*cis*-**384**, 0.03 mmol, 6 mg, 1 %), fraction 2 contained a mixture of both diastereoisomers (*trans*/*cis* = 61:39, 0.22 mmol, 52 mg, 11 %) and fraction 3 contained the pure *trans*-diastereoisomer (*trans*-**384**, 0.05 mmol, 12 mg, 3 %). After chromatography, the *trans*/*cis* ratio of the combined fractions was determined by $^1$H NMR to be approximately 63:37.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, mixture of diastereomers) major diastereomer *trans*-**384**: $\delta$ = 0.89 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 1.00-1.10 (m, 1 H), 1.25-1.35 (m, 1 H), 1.38-1.56 (m, 4 H), 1.73-1.80 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.67 (d, $^3J_{H,H}$ = 10.6 Hz, 1 H), 3.20 (br. s, 1 H), 6.53 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2 H), 6.94 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm; minor diastereomer *cis*-**384**: $\delta$ = 0.85 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01-1.13 (m, 1 H), 1.16-1.23 (m, 1 H), 1.28-1.37 (m, 1 H), 1.40-1.47 (m, 1 H), 1.50-1.56 (m, 2 H), 2.00-2.09 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 3.03 (d, $^3J_{H,H}$ = 2.8 Hz, 1 H), 3.57 (br. s, 1 H), 6.53 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2 H), 6.93 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, mixture of diastereomers) major diastereomer *trans*-**384**: $\delta$ = 19.5 ($CH_3$), 20.2 ($CH_3$), 20.3 ($CH_3$), 21.6 ($CH_2$), 30.5 ($CH_3$), 35.6 ($CH_2$), 36.2 (CH), 36.6 (C), 40.9 ($CH_2$), 66.3 (CH), 112.3 (CH), 124.8 (C), 129.7 (CH), 148.2 (C) ppm; minor diastereomer *cis*-**384**: $\delta$ = 19.3 ($CH_3$), 20.3 ($CH_3$), 21.6 ($CH_2$), 25.8 ($CH_3$), 28.7 ($CH_2$), 29.1 ($CH_3$), 31.5 (CH), 33.7 ($CH_2$), 36.2 (C), 62.2 (CH), 112.6 (CH), 124.9 (C), 129.7 (CH), 148.1 (C) ppm.

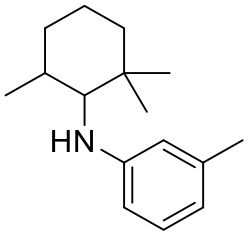
IR (neat, NaCl) major diastereomer *trans*-**384**: 1/$\lambda$ = 3413, 3015, 2945, 2921, 2866, 1617, 1518, 1456, 1316, 1281, 1250, 1181, 1097, 953, 803 $cm^{-1}$; minor diastereomer *cis*-**384**: 1/$\lambda$ = 3426, 3014, 2952, 2922, 2865, 1618, 1518, 1459, 1312, 1249, 1182, 1155, 1028, 802 $cm^{-1}$.

GC/MS major diastereomer *trans*-**384**: *m*/*z* = 231 (82) $[M]^+$, 160 (100) $[C_{11}H_{14}N]^+$, 120 (41) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (7) $[C_7H_7]^+$; minor diastereomer *cis*-**384**: *m*/*z* = 231 (68) $[M]^+$, 160 (100) $[C_{11}H_{14}N]^+$, 120 (43) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (8) $[C_7H_7]^+$.

HRMS (ESI+) major diastereomer *trans*-**384**: *m*/*z* calcd. for $C_{16}H_{26}N$ 232.2065 ($[M+H^+]$), found 232.2071; minor diastereomer *cis*-**384**: *m*/*z* calcd. for $C_{16}H_{26}N$ 232.2065 ($[M+H^+]$), found 232.2059.

Experiment run by Dipl.-Chem. Christian Brahms.

**385: 3-Methyl-*N*-(2,2,6-trimethylcyclohexyl)aniline**




$C_{16}H_{25}N$
MW: 231.38
**385**

General procedure S was used to synthesize **385** from **194** (2.00 mmol, 435 mg) and complex **II** (0.20 mmol, 70 mg, 10 mol%) as catalyst. After purification by flash chromatography ($SiO_2$, PE/EtOAc, 40:1), a mixture of two diastereomers of **385** (0.18 mmol, 42 mg, 9 %) was isolated as a pale yellow oil. According to $^1$H NMR after flash chromatography, the *trans*/*cis* ratio was determined to be 45:55.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of diastereomers) important signals of the major diastereomer *cis*-**385**: $\delta$ = 0.85 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.7 Hz, 3 H), 0.87-0.91 (m, 3 H), 1.00-1.13 (m, 3 H), 1.17-1.37 (m, 2 H), 2.00-2.08 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 3.08 (d, $^3J_{H,H}$ = 2.9 Hz, 1 H), 3.60 (br. s, 1 H), 6.38-6.46 (m, 3 H), 7.01 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1 H) ppm; important signals of the minor diastereomer *trans*-**385**: $\delta$ = 0.87-0.91 (m, 6 H), 0.94 (br. s, 3 H), 1.38-1.58 (m, 4 H), 1.73-1.81 (m, 1 H), 2.71 (d, $^3J_{H,H}$ = 10.6 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C, mixture of diastereomers) important signals of the major diastereomer *cis*-**385**: $\delta$ = 19.3 ($CH_3$), 19.5 ($CH_3$), 20.2 ($CH_3$), 21.6 ($CH_2$), 25.7 ($CH_3$), 28.7 ($CH_2$), 31.5 (CH), 33.7 ($CH_2$), 36.1 (C), 109.6 (CH), 113.4 (CH), 116.9 (CH), 129.0 (CH), 138.9 (C) ppm; important signals of the minor diastereomer *trans*-**385**: $\delta$ =21.7 ($CH_3$), 29.1 (CH), 30.5 ($CH_3$) 35.6 ($CH_2$), 36.6 (C), 40.9 ($CH_2$), 138.8 (C) ppm.

GC/MS (mixture of diastereomers): *m*/*z* (%) = 231 (6) $[M]^+$, 106 (100) $[C_7H_8N]^+$, 125 (52) $[C_9H_{17}]^+$.

## 8.9 Aziridine

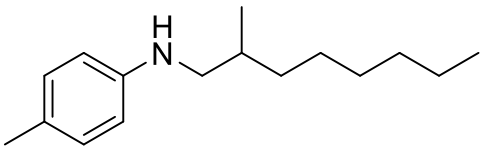
An oven-dried Schlenk tube equipped with a Teflon stopcock and a magnetic stirring bar was transferred into a nitrogen-filled glovebox and charged with the titanium complex (1.0 mmol; complex **I**: 445 mg; $Ind_2TiMe_2$: 338 mg), toluene (1.0 mL), the amine (1.0 mmol; *N*-methylaniline (**15**): 107 mg; 4-methyl-*N*-methylaniline (**213**): 121 mg) and 1-octene (**48**, 1.50 mmol, 168 mg).

Experiments with titanaaziridine: An oven-dried Schlenk tube equipped with a Teflon stopcock and a magnetic stirring bar was transferred into a nitrogen-filled glovebox and charged with the titanaaziridine complex **XI** (1.00 mmol, 596 mg), toluene (1.0 mL) and 1-octene (**48**, 1.50 mmol, 168 mg).

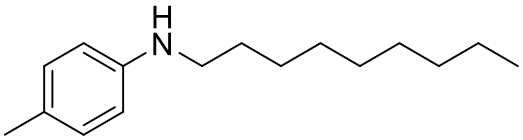
The resulting solutions were heated to 40 °C for 96 h. After rinsing the Schlenk tube with methylene chloride the crude product was purified by flash chromatography [$SiO_2$, hexanes/EtOAc, 20:1 (reaction of *N*-methylaniline); $SiO_2$, hexanes/EtOAc, 40:1 (reaction of 4-methyl-*N*-methylaniline)].

**386a: 4-Methyl-*N*-(2-methyloctyl)aniline**

**386b: 4-Methyl-*N*-nonylaniline**



$C_{16}H_{27}N$
MW: 233.40 g/mol
**386a**



$C_{16}H_{27}N$
MW: 233.40 g/mol
**386b**

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) **386a**: $\delta$ = 0.90 (t, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3 H), 0.97 (d, $^3J_{H,H}$ = 4.7 Hz, 3 H), 1.12-1.47 (m, 10 H), 1.68-1.81 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.87 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1 H), 3.04 (dd, $^2J_{H,H}$ = 12.2 Hz, $^3J_{H,H}$ = 5.9 Hz, 1H), 6.54 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.4 Hz, 2 H), 6.99 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}$C NMR (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$, 25 °C) **386a**: $\delta$ = 14.1 ($CH_3$), 18.1 ($CH_3$), 20.3 ($CH_3$), 22.7 ($CH_2$), 27.0 ($CH_2$), 29.6 ($CH_2$), 31.9 ($CH_2$), 32.9 (CH), 34.8 ($CH_2$), 50.8 ($CH_2$), 112.9 (CH), 126.2 (C), 129.7 (CH), 146.4 (C) ppm.

GC/MS **386a**: *m*/*z* (%) = 233 (33) $[M]^+$, 120 (100) $[C_8H_{10}N]^+$, 91 (38) $[C_7H_7]^+$.

# 9 Literatur


[1] R. N. Salvatore, C. H. Yon, K. W. Jung, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785-7811.

[2] G. B. Shinde, N. C. Niphade, S. P. Deshmukh, R. B. Toche, V. T. Mathad, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 455-461, und darin zitierte Literaturstellen.

[3] X. Chen, J. Adrian, T. Cushing, H. DiMaio, L. Liang, V. Mayorga, S. Miao, M. G. Petersen, J. P. Powers, F. Spector, C. Stein, M. Wright, D. Xu, Q. Ye, J. Jaen, *Bioorg*. *Med*. *Chem*. *Lett*. **2007**, *17*, 2188-2192.

[4] a) A. O'Byrne, P. Evans, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8067-8072; b) I. Jacquemond-Collet, F. Benoit-Vical, Mustofa, A. Valentin, E. Stanislas, M. Mallié, I. Fourasté, *Planta Med*. **2002**, *68*, 68-69.

[5] M. S. Gibson in *The Chemistry of the Amino Group* (Hrsg.: S. Patai), John Wiley & Sons, London, **1968**, S. 37-77.

[6] Übersichtsartikel zur katalytischen C-H-Aktivierung in α-Position zum N-Atom: a) S. Doye, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3455-3457; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3351-3353; b) K. R. Campos, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1069-1084; c) C.-J. Li, *Acc*. *Chem*. *Res*. **2009**, *42*, 335-344; d) L. Shi, W. Xia, *Chem*. *Soc*. *Rev*. **2012**, *41*, 7687-7697; e) K. M. Jones, M. Klussmann, *Synlett* **2012**, *23*, 159-162; f) E. A. Mitchell, A. Peschiulli, N. Lefèvre, L. Meerpoel, B. U. W. Maes, *Chem. Eur*. *J*. **2012**, *18*, 10092-10142.

[7] Übersichtsartikel zur Hydroaminoalkylierung von Alkenen: a) P. W. Roesky, *Angew. Chem*. **2009**, *121*, 4988-4991; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 4892-4894; b) T.-Q. He, X.-J. Zheng, H. Cai, Z.-L. Xue, *Chinese J. Inorg. Chem*. **2014**, *1*, 53-61; c) E. Chong, P. Garcia, L. L. Schafer, *Synthesis* **2014**, *46*, 2884-2896.

[8] Ru-Katalysatoren: a) C.-H. Jun, D.-C. Hwang, S.-J. Na, *Chem. Commun.* **1998**, 1405-1406; b) N. Chatani, T. Asaumi, S. Yorimitsu, T. Ikeda, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 10935-10941; c) M. Schinkel, L. Wang, K. Bielefeld, L. Ackermann, *Org. Lett*. **2014**, *16*, 1876-1879.

[9] Ir-Katalysatoren: a) S. Pan, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett*. **2011**, *13*, 4692-4695; b) S. Pan, Y. Matsuo, K. Endo, T. Shibata, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9009-9015.

[10] M. G. Clerici, F. Maspero, *Synthesis* **1980**, 305-306.

[11] W. A. Nugent, D. W. Ovenall, S. J. Holmes, *Organometallics* **1983**, *2*, 161-162.

[12] N. Coles, M. C. J. Harris, R. J. Whitby, J. Blagg, *Organometallics* **1994**, *13*, 190-199.

[13] S. B. Herzon, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6690-6691.

[14] S. B. Herzon, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14940-14941.

[15] P. Eisenberger, R. O. Ayinla, J. M. Lauzon, L. L. Schafer, *Angew*. *Chem.* **2009**, *121*, 8511-8515; *Angew*. *Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8361-8365.

[16] P. R. Payne, P. Garcia, P. Eisenberger, J. C.-H. Yim, L. L. Schafer, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2182-2185.

[17] a) G. Zhi, H. Song, *Chem. Commun.* **2010**, 6296-6298; b) F. Zhang, H. Song, G. Zi, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 1547-1566.

[18] a) A. L. Reznichenko, T. J. Emge, S. Audörsh, E. G. Klauber, K. C. Hultzsch, *Organometallics* **2011**, *30*, 921-924; b) A. L. Reznichenko, K. C. Hultzsch, *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2012**, *134*, 3300-3311.

[19] P. Eisenberger, L. L. Schafer, *Pure Appl. Chem*. **2010**, *82*, 1503-1515.

[20] P. Garcia, P. R. Payne, E. Chong, R. L. Webster, B. J. Barron, A. C. Behrle, J. A. R. Schmidt, L. L. Schafer, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5737-5743.

[21] Z. Zhang, J.-D. Hamel, L. L. Schafer, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8751-8754.

[22] P. Garcia, Y. Y. Lau, M. R. Perry, L. L. Schafer, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9314-9318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9144-9148.

[23] E. Chong, J. W. Brandt, L. L. Schafer, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10898-10901.

[24] F. Pohlki, I. Bytschkov, H. Siebeneicher, A. Heutling, W. A. König, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1967-1972.

[25] Übersichtsartikel zur Hydroaminierung: a) T. E. Müller, K. C. Hultzsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795-3892; b) L. L. Schafer, J. C.-H. Yim, N. Yonson in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More* (Hrsg.: A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2014**, S. 1135-1258.

[26] C. Müller, W. Saak, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem*. **2008**, 2731-2739.

[27] R. Kubiak, I. Prochnow, S. Doye, *Angew. Chem*. **2009**, *121*, 1173-1176; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1153-1156.

[28] a) J. A. Bexrud, J. D. Beard, D. C. Leitch, L. L. Schafer, *Org. Lett*. **2005**, *7*, 1959-1962; b) B. D. Stubbert, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 6149-6167; c) M. C. Wood, D. C. Leitch, C. S. Yeung, J. A. Kozak, L. L. Schafer, *Angew*. *Chem*. **2007**, *119*, 358-362; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 354-358; d) S. Majumder, A. L. Odom, *Organometallics* **2008**, *27*, 1174-1177; Kationische Ti-Komplexe können für die intramolekulare Hydroaminierung sekundärer Aminoalkene eingesetzt werden: e) P. D. Knight, I. Munslow, P. N. O'Shaughnessy, P. Scott, *Chem. Commun*. **2004**, 894-895; f) D. V. Gribkov, K. C. Hultzsch, *Angew. Chem*. **2004**, *116*, 5659-5663; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 5542-5546.

[29] J. A. Bexrud, P. Eisenberger, D. C. Leitch, P. R. Payne, L. L. Schafer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2116-2118.

[30] I. Prochnow, R. Kubiak, O. N. Frey, R. Beckhaus, S. Doye, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 162-172.

[31] E. Chong, L. L. Schafer, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6002-6005.

[32] I. Prochnow, P. Zark, T. Müller, S. Doye, *Angew. Chem*. **2011**, *123*, 6525-6529; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 6401-6405.

[33] R. Kubiak, I. Prochnow, S. Doye, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2683-2686; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2626-2629.

[34] J. H. Ross, *Dissertation* (in Vorbereitung), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2015**.

[35] T. Preuß, W. Saak, S. Doye, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3833-3837.

[36] a) D. Mundal, K. Lutz, R. Thompson, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 465-468; b) J. A. Berson, P. B. Dervan, R. Malherbe, J. A. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5937-5968; c) J. Mulzer, U. Kühl, G. Huttner, K. Evertz, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 2231-2238.

[37] D. Jaspers, W. Saak, S. Doye, *Synlett* **2012**, *23*, 2098-2102.

[38] T. Janssen, R. Severin, M. Diekmann, M. Friedemann, D. Haase, W. Saak, S. Doye, R. Beckhaus, *Organometallics* **2010**, *29*, 1806-1817.

[39] R. Kempe, P. Arndt, *Inorg. Chem.* **1996**, *35,* 2644-2649.

[40] a) R. Kempe, *Z. Kristallogr. NCS* **1997**, *212*, 477-478; b) S. Deekena, G. Motz, R. Kempe, *Z. Anorg. Allg. Chem*. **2007**, *633*, 320-325.

[41] J. J. H. Edema, S. Gambarotta, A. Meetsma, A. L. Spek, N. Veldman, *Inorg. Chem*. **1991**, *30*, 2062-2066.

[42] R. Kempe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 478-504; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2000**, *39*, 468-493.

[43] H. Noss, M. Oberthür, C. Fischer, W. P. Kretschmer, R. Kempe, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 2283-2288.

[44] a) E. Smolensky, M. Kapon, M. S. Eisen, *Organometallics* **2005**, *24*, 5495-5498; b) E. Smolensky, M. Kapon, M. S. Eisen, *Organometallics* **2007**, *26*, 4510-4527.

[45] Eine tabellarische Übersicht über Übergangsmetallkomplexe mit Aminopyridinato-Liganden sowie die dazugehörigen Literaturstellen sind zu finden in: S. Deeken, G. Motz, R. Kempe, *Z. Anorg. Allg. Chem*. **2007**, *633*, 320-325.

[46] R. Kubiak, *Dissertation*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2011**.

[47] N. Bruns, *Bachelorarbeit*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2009**.

[48] D. M. Krein, T. L. Lowary, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4965-4967.

[49] a) E. Späth, *Monatsh. Chem.* **1913**, *34*, 1965-2014; b) M. L. Dhare, D. Hughes, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc*. **1948**, 2065-2072.

[50] D. L. Andersen (Amgen), US 2006/0069110 A1, **2006**.

[51] A. T Londregan, S. Jennings, L. Wei, *Org. Lett*. **2010**, *12*, 5254-5257.

[52] a) V. Theodorou, A. Karkatsoulis, M. Kinigopoulou, V. Ragoussis, L. Skrobridis, *ARKIVOC* **2009**, (*xi*), 277-287; b) F. Artuso, G. Sindona, C. Athanassopoulos, G. Stavropoulos, D. Papaioannou, *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 9309-9312; c) C. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.

[53] F.-A. Kang, J. C. Lanter, C. Cai, Z. Sui, W. V. Murray, *Chem*. *Commun*. **2010**, 1347-1349.

[54] J. Yin, B. Xiang, M. A. Huffman, C. E. Raab, I. W. Davies, *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 4554-4557.

[55] C. Morton, P. O'Shaughnessy, P. Scott, *Chem*. *Commun*. **2000**, 2099-2100.

[56] Z. Kazimierczuk, A. Górska, T. Switaj, W. Lasek, *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2001**, *11*, 1197-1200.

[57] S. T. Liddle, W. Clegg, *J. Chem. Soc*., *Dalton Trans*. **2001**, 402-408.

[58] M. Kuroboshi, K. Mizuno, K. Kanie, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 563-566.

[59] S. Das, K. Möller, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7414-7417.

[60] a) E. Hawes, H. Davis, *J. Het. Chem.* **1973**, *10*, 39-42; b) A. J. M. Barbosa jr. (Boehringer-Ingelheim), US 2006/0025433 A1, **2006**.

[61] Y. P. NG (Sirtris Pharmaceuticals), WO 2011/059839, **2011**.

[62] M. K. Elmkaddem, C. Fischmeister, C. M. Thomas, J.-L. Renaud, *Chem. Commun.* **2010**, 925-927.

[63] J. Bielefeld, *Bachelorarbeit*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2012**.

[64] Y. Cho, J. Park, *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 8331-8334.

[65] E.-X. Zhang, D.-X. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 8595-8603.

[66] J. Fleckenstein, *Bachelorarbeit*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2012**.

[67] V. Gulevskaya, B. U. W. Maes, C. Meyers, *Synlett* **2007**, 71-74.

[68] H. Flrouzabad, B. Vessal, M. Naderi*, Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1847-1850.

[69] B. Breit, W. Seiche, *Angew. Chem*. **2005**, *117*, 1666-1669; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1640-1643.

[70] A. C. Laungani, M. Keller, J. M. Slattery, I. Krossing, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10405-10422.

[71] B. M. Young, J. L. Hyatt, D. C. Bouck, T. Chen, P. Hanumesh, J. Price, V. A. Boyd, P. M. Potter, T. R. Webb, *J. Med. Chem*. **2010**, *53*, 8709-8715.

[72] L. Horner, G. Simons, *Phosphorus and Sulfur* **1983**, *15*, 165-175.

[73] C. K. McGill, A. Rappa, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, *44*, 1-79.

[74] S. H. Jun, J. H. Park, C. S. Lee, S. Y. Park, M. J. Go, J. Lee, B. Y. Lee, *Organometallics* **2013**, *32*, 7357-7365.

[75] A. Rostami, A. Colin, X. Y. Li, M. G. Chudzinski, A. J. Lough, M. S. Taylor, *J. Org. Chem*. **2010**, *75*, 3983-3992.

[76] G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 7729-7737.

[77] S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 7240-7241.

[78] A. Schischko, *Masterarbeit*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2014**.

[79] J. L. Bolliger, C. M. Frech, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1180-1187.

[80] P. J. Tong, L. R. Groom, E. Clot, P. Mountford, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4198-4216.

[81] C. Zhu, D. Xu, Y. Wei, *Synthesis* **2011**, 711-714.

[82] M. P. Coles, D. C. Swenson, R. F. Jordan, *Organometallics* **1997**, *16*, 5183-5194.

[83] T. Elkin, N. V. Kulkarni, B. Tumanskii, M. Botoshansky, L. J. W. Shimon, M. S. Eisen, *Organometallics* **2013**, *32*, 6337-6352.

[84] a) K. M. Kuhn, R. H. Grubbs, *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2075-2077; b) K. Hirano, S. Urban, C. Wang, F. Glorius, *Org. Lett*. **2009**, *11*, 1019-1022.

[85] H. Adams, R. A. Bawa, K. G. McMillan, S. Jones, *Tetrahedron*: *Asymmetry* **2007**, *18*, 1003-1012.

[86] M. A. Peterson, B. L. Nilsson, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3821-3827.

[87] J. Jiao, X.-R. Zhang, N.-H. Chang, J. Wang, J.-F. Wei, X.-Y. Shi, Z.-G. Chen, *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 1180-1183.

[88] J. K. Sørensen, J. Fock, A. H. Pedersen, A. B. Petersen, K. Jennum, K. Bechgaard, K. Kilså, V. Geskin, J. Cornil, T. Bjørnholm, M. B. Nielsen, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 245-263.

[89] T. Urbaniak, *Bachelorarbeit*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2013**.

[90] I. Prochnow, *Dissertation*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2011**.

[91] S. Searles, Y. Li, B. Nassim, M.-T. R. Lopes, P. T. Tran, P. Crabbé, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 747-751.

[92] C. Glaser, *Liebigs Ann. Chem.* **1870**, *154*, 137-171.

[93] S. B. Daniels, E. Cooney, M. J. Sofia, P. K. Chakravarty, J. A. Katzenellenbogen, *J. Biol. Chem*. **1983**, *258*, 15046-15053.

[94] H. Li, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett*. **2009**, *11*, 2671-2674.

[95] A. Spinella, T. Caruso, M. Martino, C. Sessa, *Synlett* **2001**, 1971-1973.

[96] K. Antczak, J. F. Kingston, S. J. Alward, A. G. Fallis, *Can*. *J*. *Chem*. **1984**, *62*, 829-837.

[97] T. W. Baughman, J. C. Sworen, K. B. Wagener, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943-10948.

[98] K. P. Kaliappan, P. Gowrisankar, *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 8207-8209.

[99] Übersichtsartikel zur Buchwald-Hartwig-Reaktion: J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154-2177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046-2067.

[100] C. Brahms, P. Tholen, W. Saak, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7583-7592.

[101] G. M. Diamond, R. F. Jordan, *Organometallics* **1996,** *15,* 4030-4037.

[102] M. Polamo, M. Leskelä, *Acta Cryst. Sect. C* **1996**, *52*, 2975-2977.

[103] S. R. Wade, G. R. Willey, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1981**, 1264-1267.

[104] R. Bakthavatchalam (Neurogen Corporation), WO 2008/083070 A1, **2008**.

[105] M. Reetz, J. Westermann, R. Teinbach, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 237-239.

[106] M. Polamo, *Acta Cryst. Sect. C* **1996**, *52*, 2977-2980.

[107] P. Bravo, M. Guidetti, F. Viani, M. Zanda, A. L. Markovsky, A. E. Sorochinsky, I. V. Soloshonok, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12789-12806.

[108] Review zu Kreuzkupplungsreaktionen: C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150-5174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085.

[109] D. I. B. Kerr, J. Ong, M. V. Perkins, R. H. Prager, N. M. Puspawati, *Aust. J. Chem.* **2006**, *59*, 445-456.

[110] S. Kim, C. H. Oh, J. S. KO, K. H. Ahn, Y. J. Kim, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1927-1931.

[111] S. Chen, B. O. Patrick, J. R. Scheffer, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2711-2718.

[112] J. H. Kirchhoff, J. Köbberling, T. H. Peiffer, D. Enders, *Org. Lett*. **2001**, *3*, 1241-1244.

[113] C. Brahms, *Dissertation* (in Vorbereitung), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2015**.

[114] N. Lauterbach, *Dissertation*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2014**.

[115] S. Ay, *Bachelorarbeit*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2013**.

[116] J. Barluenga, R. Sanz, F. J. Fañanás, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5953-5658.

[117] B. Bytyqi, *Bachelorarbeit*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2014**.

[118] N. M. Mann, *Masterarbeit*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2015**.

[119] J. H. Ross, T. Preuß, C. Brahms, S. Doye, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2014**, *640*, 118-121.

[120] C. W. Cheung, D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Org. Lett*. **2013**, *15*, 3734-3737.

[121] S. Seto (Kyorin Pharmaceutical), EP 2669285 A1, **2012**.

[122] A. Lemire, M. Grenon, M. Pourashraf, A. B. Charette, *Org. Lett*. **2004**, *6*, 3517-3520.

[123] M. D. Wang, T. Chen, C. D. Ding, J. J. Fu, *Chem. Commun.* **2014**, 5068-5071.

[124] J. Zeng, Y. J. Tan, M. L. Leow, X.-W. Liu, *Org. Lett*. **2012**, *14*, 4386-4389.

[125] M. P. Huestis, K. Fagnou, *Org. Lett*. **2009**, *11*, 1357-1360.

[126] N. Sato, Q. Yue, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5831-5836.

[127] S. Furuya (Takeda Chemical Industries), EP 1466902 A1, **2002**.

[128] P. Fleming (Millennium Pharmaceuticals), WO 03/099773 A1, **2003**.

[129] M. G. Mormino, P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Org. Lett*. **2014**, *16*, 1744-1747.

[130] F. Xue, H. Li, J. Fang, L. J. Roman, P. Martásek, T. L. Poulos, R. B. Silverman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6258-6261.

[131] S. P. Keen, C. J. Cowden, B. C. Bishop, K. M. J. Brands, A. J. Davies, U. H. Dolling, D. R. Lieberman, G. W. Stewart, *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 1771-1779.

[132] M. J. Deetz, C. C. Forbes, M. Jonas, J. P. Malerich, B. D. Smith, O. Wiest, *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 3949-3952.

[133] S. Fantasia, J. Windisch, M. Scalone, *Adv. Synth. Catal*. **2013**, *355*, 627-631.

[134] H. Kroth (AC Immune), US 2011/0092537 A1, **2011**.

[135] D. Guianvarc'h, J.-L. Fourrey, R. Maurisse, J.-S. Sun, R. Benhida, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4209-4212.

[136] B. P. Fors, D. A. Watson, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 13552-13554.

[137] B. Blank, M. Madalska, R. Kempe, *Adv. Synth. Catal*. **2008**, *350*, 749-758.

[138] Z. Wei, J. Li, N. Wang, Q. Zhang, D. Shi, K. Sun, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1395-1400.

[139] T. Mita, K. Michigami, Y. Sato, *Chem. Asian J*. **2013**, *8*, 2970-2973.

[140] S. Blanchard, I. Rodriguez, C. Kuehm-Caubère, P. Renard, B. Pfeiffer, G. Guillaumet, P. Caubère, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3513-3524.

[141] B. C. Barlaam (Astrazeneca AB), WO 2009/010794 A1, **2009**.

[142] W. Chrisman, M. G. Knize, M. J. Tanga, *J. Het. Chem*. **2008**, *45*, 1641-1649.

[143] A. Kodimuthali, A. Mungara, P. L. Prasunamba, M. Pal, *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1439-1445.

[144] L. Yu, T. K. Oost, J. M. Schkeryantz, J. Yang, D. Janowick, S. W. Fesik, *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 4444-4450.

[145] N. Zidar, Z. Jakopin, D. J. Madge, F. Chan, J. Tytgat, S. Peigneur, M. S. Dolenc, T. Tomšaić, J. Ilaš, L. P. Mašič, D. Kikelj, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 23-30.

[146] M. Sun, H.-Y. Zhang, Q. Han, K. Yang, S.-D. Yang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9566-9570.

[147] M. dF. Capela, N. J. Mosey, L. Xing, R. Wang, A. Petitjean, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4598-4612.

[148] S. A. Baechler, M. Fehr, M. Habermeyer, A. Hofmann, K.-H. Merz, H.-H. Fiebig, D. Marko, G. Eisenbrand, *Bioorg. Med. Chem*. **2013**, *21*, 814-823.

[149] M. Nechab, L. El Blidi, N. Vanthuyne, S. Gastaldi, M. P. Bertrand, G. Gil, *Org. Biomol. Chem*. **2008**, *6*, 3917-3920.

[150] A. Murali, M. Puppala, B. Varghese, S. Baskaran, *Eur. J. Org. Chem*. **2011**, 5297-5302.

[151] J. Hu, Y. Xie, H. Huang, *Angew. Chem*. **2014**, *126*, 7400-7404; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7272-7276.

[152] K. Semba, M. Shinomiya, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Chem. Eur. J*. **2013**, *19*, 7125-7132.

[153] B. M. Trost, A. B. Pinkerton, M. Seidel, *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 12466-12476.

[154] B. Darses, I. N. Michaelides, F. Sladojevich, J. W. Ward, P. R. Rzepa, D. J. Dixon, *Org. Lett*. **2012**, *14*, 1684-1687.

[155] V. Hugenberg, B. Riemann, S. Hermann, O. Schober, M. Schäfers, K. Szardenings, A. Lebedev, U. Gangadharmath, H. Kolb, J. Walsh, W. Zhang, K. Kopka, S. Wagner, *J. Med. Chem*. **2013**, *56*, 6858-6870.

[156] E. Negishi, F. Liu, D. Choueiry, M. M. Mohamud, *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 8325-8328.

[157] J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158-1174.

[158] S. B. Amin, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 4506-4507.

[159] K. J. Shea, J. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3044-3051.

[160] W. Ou, S. Espinosa, H. J. Meléndez, S. M. Farré, J. L. Alvarez, V. Torres, I. Martínez, K. M. Santiago, M. Ortiz-Marciales, *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 5314-5327.

[161] X. Huang, S. Xu, Q. Tan, M. Gao, M. Li, B. Xu, *Chem. Commun*. **2014**, *50*, 1465-1468.

Ich versichere hiermit, dass ich diese Arbeit selbständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Aus der Dissertation hervorgegangene Veröffentlichungen sind vor dem Inhaltsverzeichnis aufgeführt. Die Dissertation hat weder zu Teilen noch in Gänze einer anderen wissenschaftlichen Hochschule zur Begutachtung in einem Promotionsverfahren vorgelegen.

Oldenburg, den 29.01.2016

_____

Jaika Dörfler

# KURZLEBENSLAUF

M.Sc. Jaika Dörfler

geb. am 30.06.1985 in Aurich (Ostfriesland), ledig

## Hochschulausbildung

| | |
|---|---|
| 07.08.2015 | Promotion<br>Note: „summa cum laude“ |
| 09/2011 bis 08/2015 | Doktorarbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Doye am Institut für Chemie der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg,<br>Titel: „Präparative Studien zur regioselektiven inter- und intramolekularen Hydroaminoalkylierung von Alkenen“ |
| 18.08.2011 | Hochschulabschluss: Master of Science<br>Note: „sehr gut” |
| 04/2011 bis 08/2011 | Masterarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. S. Doye am Institut für Chemie der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg,<br>Titel: „Enantioselektive Eintopf-Synthese von Aminen durch Kombination von Ti-katalysierter Alkin Hydroaminierung und anschließender Reduktion“<br>Note: „sehr gut“ |
| 10/2009 bis 08/2011 | Studiengang „Master of Science“ im Fach Chemie |
| 22.10.2009 | Hochschulabschluss: Bachelor of Science<br>Note: „gut” |
| 04/2009 bis 10/2009 | Bachelorarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. S. Doye am Institut für Chemie der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg,<br>Titel: „Ti-Katalysatoren mit [N,O,S]-Liganden für C-H-Aktivierungsreaktionen und Hydroaminierungen“<br>Note: „sehr gut“ |
| 10/2006 bis 10/2009 | Studiengang „Bachelor of Science“ im Fach Chemie |

## Publikationen

1) J. Dörfler, S. Doye
„Aminopyridinato Ti-Catalysts for the Hydroaminoalkylation of Alkenes and Styrenes”
*Angew. Chem*. **2013**, *125*, 1851-1854; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 1806-1809.

2) J. Dörfler, S. Doye
"A Commercially Available Tantalum Catalyst for the Highly Regioselective Intermolecular Hydroaminoalkylation of Styrenes"
*Eur. J. Org. Chem*. **2014**, 2790-2797.

3) J. Dörfler, T. Preuß, A. Schischko, M. Schmidtmann, S. Doye
„A 2,6-Bis(phenylamino)pyridinato Titanium Catalyst for the Highly Regioselective Hydroaminoalkylation of Styrenes and 1,3-Butadienes"
*Angew. Chem*. **2014**, *126*, 8052-8056; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2014**, *53*, 7918-7922.

4) J. Dörfler, T. Preuß, C. Brahms, D. Scheuer, S. Doye
„Intermolecular hydroaminoalkylation of alkenes and dienes using a titanium mono(formamidinate) catalyst"
*Dalton Trans.* **2015**, DOI: 10.1039/c4dt03916e, online publiziert: 13.02.2015.

5) M. Manßen, N. Lauterbach, J. Dörfler, M. Schmidtmann, W. Saak, S. Doye, R. Beckhaus
„Efficient Access to Titanaaziridines by C−H Activation of *N*-Methylanilines at Ambient Temperature"
*Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4458-4462; *Angew. Chem*. *Int*. *Ed*. **2015**, *54*, 4383-4387.

6) J. Dörfler, B. Bytyqi, S. Hüller, N. M. Mann, C. Brahms, M. Schmidtmann, S. Doye
„An Aminopyridinato Titanium Catalyst for the Intramolecular Hydroaminoalkylation of Secondary Aminoalkenes"
*Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2265-2276. Erschienen als VIP.

**Vorträge**

1) „Aminopyrdinato-Ti-Katalysatoren für die Hydroaminoalkylierung von Alkenen und Styrolen"
08.11.2012, *Tag der Chemie 2012* (Carl von Ossietzky Universität Oldenburg).

2) „Breaking bad, breaking through: Aminopyridinato-Ti-Katalysatoren für die regioselektive Hydroaminoalkylierung"
31.10.2013, *Tag der Chemie 2013* (Carl von Ossietzky Universität Oldenburg).

**Poster**

1) J. Dörfler, S. Doye
„2-(Methylamino)pyridine as a Ligand Precursor for the Ti-catalyzed Hydroaminoalkylation of Alkenes and Styrenes"
28.08.2012, *4th EuCheMS Congress 2012* (Prag)

2) J. Dörfler, S. Doye
„2-(Methylamino)pyridine as a Ligand Precursor for the Ti-catalyzed Hydroaminoalkylation of Alkenes and Styrenes"
25.09.2012, *ORCHEM 2012* (Weimar).

3) J. Dörfler, S. Doye
„Aminopyridinato Titanium Catalysts for the Hydroaminoalkylation of Alkenes and Styrenes"
08.02.2013, *13th Leibniz-Symposium on Chemical Biology 2013* (Hannover)

4) J. Dörfler, S. Doye
„Regioselective Hydroaminoalkylation of Styrenes"
14.02.2014, *14th Leibniz-Symposium on Chemical Biology 2014* (Hannover)

5) J. Dörfler, S. Doye
„Regioselective Hydroaminoalkylation of Styrenes"
09.05.2014, *5th Münster Symposium on Cooperative Effects in Chemistry 2014* (Münster)

6) J. Dörfler, B. Bytyqi, S. Hüller, N. M. Mann, C. Brahms, M. Schmidtmann, S. Doye
„Intramolecular Hydroaminoalkylation of Secondary Aminoalkenes"
16.06.-19.06.2015, *16th Tetrahedron Symposium "Challenges in Bioorganic & Organic Chemistry"* (Berlin)